

Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г.Шевченка
Природничо-математичний факультет
Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота
освітній ступінь: бакалавр

на тему:

**КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПОХІДНИХ 7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-Ь][1,3,4]ТІАДІАЗИН-6-АМІНУ**

Студентки 4 курсу 42 групи
спеціальності «Хімія»
Сидоренко Ольги Михайлівни
Керівник:
к. фарм. н., доцент Янченко В. О.

Чернігів – 2025

Роботу подано до розгляду « 11 » 06 2025 року.

Студентка  Сидоренко О.М.

Науковий керівник  Янченко В.О.

Рецензент  Григорук В.М.

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації.

Протокол № 13 від « 11 » 06 2025 року

Студентка допускається до захисту роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри  Курмакова І.М.

РЕФЕРАТ

Похідні 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину викликають значний науковий інтерес завдяки різноманітним фармакологічним ефектам, серед яких особливо виділяються протимікробна, протизапальна, протипухлинна активність, а також потенціал до взаємодії з біометалами та ферментативними системами. Структурна гнучкість цієї гетероциклічної платформи дозволяє здійснювати модифікації, спрямовані на покращення біологічних властивостей та селективності дії сполук.

Актуальним напрямом сучасного хемодизайну є передбачення біологічної активності сполук на основі їхніх квантово-хімічних параметрів. Це дає змогу здійснювати попередній комп'ютерний скринінг і раціональне проєктування молекул з очікуваною фармакологічною дією. У даній роботі проведено теоретичне дослідження ряду похідних 7H-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину із застосуванням методів квантової хімії та молекулярного докингу.

Визначено значущі молекулярні дескриптори, зокрема: енергії вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей та інші. Здійснено моделювання взаємодії сполук з біологічно значущими білками-рецепторами, в результаті чого виявлено ймовірні мішені для зв'язування. Проведено кореляційний аналіз між структурними характеристиками молекул і прогнозованим рівнем їх біологічної активності.

Отримані результати підтверджують доцільність використання квантово-хімічного моделювання як інструменту у створенні потенційно активних фармакологічних агентів.

Результати дослідження становлять теоретичну основу для подальшого спрямованого синтезу нових похідних з оптимізованими властивостями, а також можуть бути використані для розробки програм первинного скринінгу потенційних лікарських засобів у фармацевтичній хімії.

Зміст

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА 1,2,4-ТРИАЗОЛО[3,4- b][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ ТА МЕТОДИ ЇХ СИНТЕЗУ.....	9
1.1. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину на основі 4- аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу.....	10
1.1.1. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинової системи на основі 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу та галогенкетонів.....	10
1.1.2. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинової системи на основі бензоїну.....	13
1.1.3. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинової системи на основі галогеноангідридів кислот.....	13
1.1.4. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинової системи на основі галогенонітрилів карбонових кислот.....	14
1.1.5. Синтез триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин-6-карбонової кислоти та її амідів.....	15
1.1.6. Синтез гідразонілзаміщених похідних триазоло[3,4- b][1,3,4]тіадіазину.....	15
1.1.7 Синтез триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів на основі карбонільних похідних ацетилену.....	16
1.1.8 Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинової системи на основі гетерилгалогенідів.....	18
1.2. Синтез похідних 6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4- b][1,3,4]тіадіазину.....	19
1.3. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину на основі трифункціональних триазолів.....	21
1.4. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину на основі тіадіазину.....	23
РОЗДІЛ 2. ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ.....	25
ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ.....	
РОЗДІЛ 3. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	30
РОЗДІЛ 4. КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОХІДНИХ 7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4- b][1,3,4]ТІАДІАЗИН-6-АМІНУ.....	33
ВИСНОВКИ.....	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	47
ДОДАТКИ.....	59

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

p-TosOH	Паратолуолсульфонова кислота
DMF	Диметилформамід
TEA	Тріетиламін
AcCoA	Ацетил коензим А

ВСТУП

Серед широкого різноманіття біологічно активних гетероциклічних сполук особливе місце займають триазоли, які вважаються універсальною структурною платформою для створення нових фармакологічних агентів. Залежно від положення атомів азоту в кільці, ці гетероцикли поділяються на 1,2,3- та 1,2,4-триазоли. Їх хімічна структура дозволяє легко вводити замісники як електронодonorного, так і електроноакцепторного характеру, що істотно розширює можливості для структурної модифікації та пошуку нових біоактивних молекул. Висока реакційна здатність та здатність до утворення водневих зв'язків забезпечують триазольним системам високу біологічну активність і селективність дії, що робить їх перспективною основою для розробки безпечних і ефективних препаратів нового покоління. На сьогодні похідні триазолу відомі своїм широким спектром фармакологічних властивостей, серед яких антимікробна, противірусна, протитуберкульозна, протипухлинна, протисудомна, анальгетична, антиоксидантна, протизапальна, антидепресивна та інші види активності [1, 2].

Триазольне кільце є складовою частиною багатьох біологічно значущих конденсованих гетероциклічних систем, серед яких особливе місце займають 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини. Ця структура дозволяє варіювати замісники у третьому, шостому та сьомому положеннях, що забезпечує широкі можливості для модифікації з метою покращення фармакологічних властивостей. Простота синтезу [3] та доступність вихідних реагентів роблять цю гетероциклічну систему особливо привабливою для хіміків-дослідників.

Одним із провідних напрямів сучасного медичного хемодизайну є створення біологічно активних сполук на основі раціонального дизайну з використанням методів комп'ютерного моделювання. Такий підхід дозволяє цілеспрямовано проєктувати молекули з прогнозованими фармакологічними властивостями. На етапі первинного скринінгу широко застосовуються молекулярні дескриптори, зокрема: розподіл електростатичних зарядів, енергії

фронтирних орбіталей (HOMO/LUMO), ліпофільність, електронна густина, а також топологічні та енергетичні параметри.

Аналіз молекулярних взаємодій з біомішенями, зокрема з білками-рецепторами, вже на ранніх етапах досліджень дозволяє підвищити вірогідність виявлення ефективних та безпечних кандидатів у лікарські засоби [4]. У цьому контексті важливим завданням є не лише передбачення конкретної фармакологічної активності, а й встановлення кореляційних зв'язків між її ймовірністю та квантово-хімічними характеристиками молекул. Такий підхід дозволяє глибше зрозуміти вплив електронної будови на біологічну дію сполук та сприяє більш обґрунтованому добору перспективних структур із високим потенціалом фармакологічної активності.

Мета роботи: пошук взаємозв'язку між біологічною активністю та квантово-хімічними дескрипторами для 6-ариламіно-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину..

Завдання роботи:

1. Ознайомитися з методами синтезу та фармакологічною активністю похідних 6-ариламіно-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину.
2. Провести комп'ютерні розрахунки квантово-хімічних дескрипторів молекул похідних 6-ариламіно-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину.
3. Здійснити комп'ютерне прогнозування ймовірності зв'язування молекул похідних 6-ариламіно-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину з білками-мішенями у якості лігандів.
4. Здійснити кореляційний та регресійний аналіз для встановлення статистичних закономірностей між ймовірністю зв'язування молекул 6-ариламіно-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину з білками-мішенями та квантово-хімічних параметрів молекул.
5. Здійснити прогнозування ймовірних метаболітів 6-ариламіно-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, та проаналізувати їх характеристики.

Об'єкт дослідження – виявлення ймовірної біологічної активності у похідних 6-ариламіно-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину.

Предмет дослідження - кореляція між ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул для ряду 6-ариламіно-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину.

Методи дослідження: квантово-хімічні розрахунки, статистичні методи (кореляційний та регресійний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів: для 6-ариламіно-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину вперше встановлено кореляційні залежності між ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул та здійснено прогнозування ймовірних їх метаболітів.

Апробація роботи була проведена на XI міжнародній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» (м. Ніжин, 15 квітня 2025 р.) (Додаток А).

За матеріалами роботи подано статтю у фаховий журнал Biota.Human.Technology.

Унікальність представленої роботи становить 86 % (див. Додаток Б)

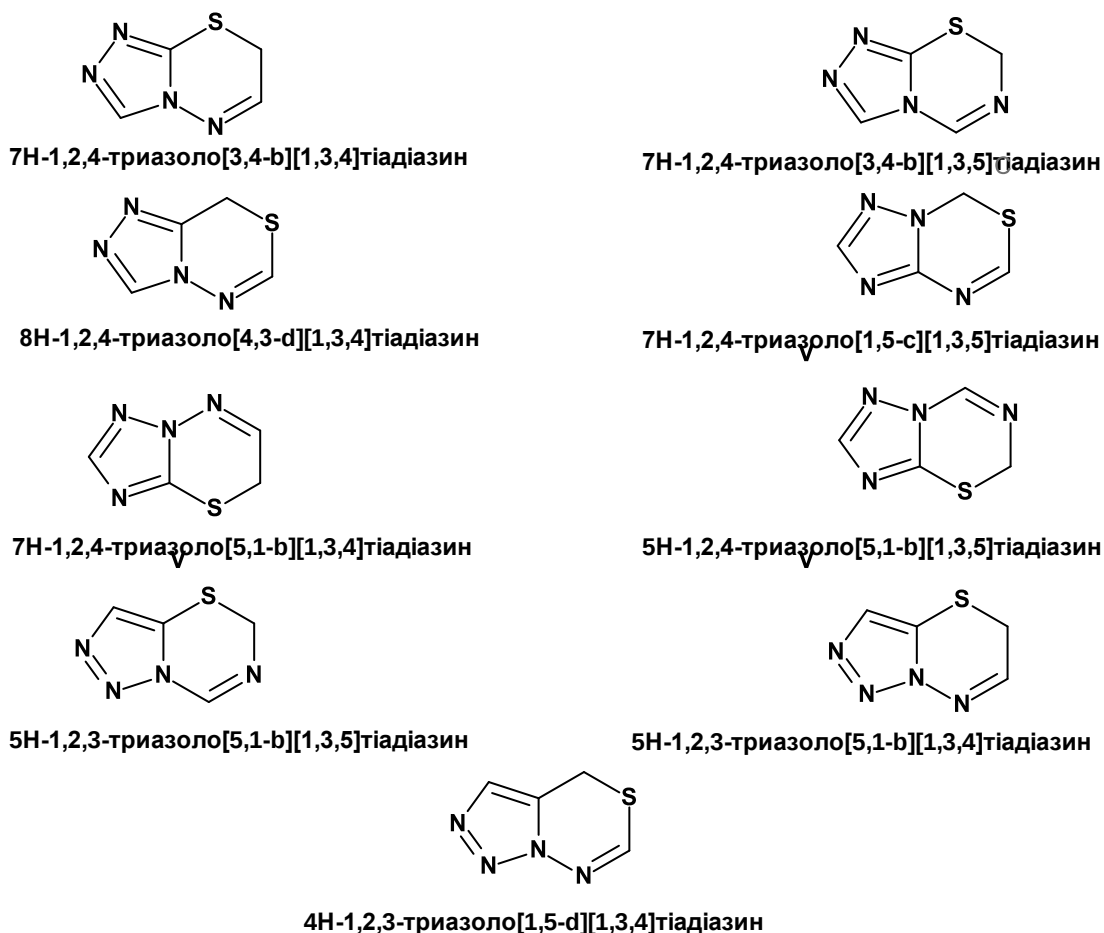
РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

1,2,4-ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ ТА МЕТОДИ ЇХ СИНТЕЗУ

Останніми роками сполуки, що містять атоми нітрогену та сульфуру в гетероциклічному каркасі, набули широкого поширення в медико-біологічних дослідженнях, агрохімії та матеріалознавстві. Такий інтерес зумовлений їхнім структурним різноманіттям, хімічною реакційною здатністю та високим фармакологічним потенціалом [5]. Серед таких сполук особливу увагу привертає клас триазолотіадіазинів — біциклічних систем, які поєднують у собі фрагменти п'ятичленного триазольного та шестичленного тіадіазинового циклів.

Схема 1



Триазолотіадіазин є біциклом, що складається з чотирьох атомів карбону, чотирьох атомів нітрогену та одного атома сульфуру, який відіграє важливу роль у формуванні електронної щільності та взаємодіях із біомішенями. Така

структура забезпечує наявність великої кількості потенційно реакційно-активних центрів, що дозволяє модифікувати молекулу в широких межах.

Ізомерія такої гетеросполуки зумовлена різними варіантами конденсації триазольного та тіадіазинового циклів, у наслідок чого можливе існування дев'яти структурних ізомерів (схема 1). Кожен із них відрізняється розташуванням атомів та, відповідно, своїми фізико-хімічними й біологічними властивостями.

Із цього різноманіття ізомерів особливу увагу привертає 7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин, оскільки його сполуки продемонстрували високу активність у низці біологічних тестів, зокрема як протимікробні, протизапальні, протипухлинні агенти, а також як потенційні ліганди до біометалів і ферментних систем.

1.1. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину на основі 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу

Для створення 7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинової системи можна використовувати два підходи: анелювання тіадіазинового циклу до триазольного і навпаки – триазольного до тіадіазинового. Найбільш поширеним є перший шлях.

1.1.1. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинової системи на основі 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу та галогенкетонів

Найпростішим методом синтезу 7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинової системи є алкілювання 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу галогенкетонами.

Так реакцією між 4-аміно-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-тіоном та α -бромкетонами в безводному EtOH при кипінні зі зворотним холодильником [6] було синтезовано ряд 6-арил-1,8а-дигідро-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів (схема 2).

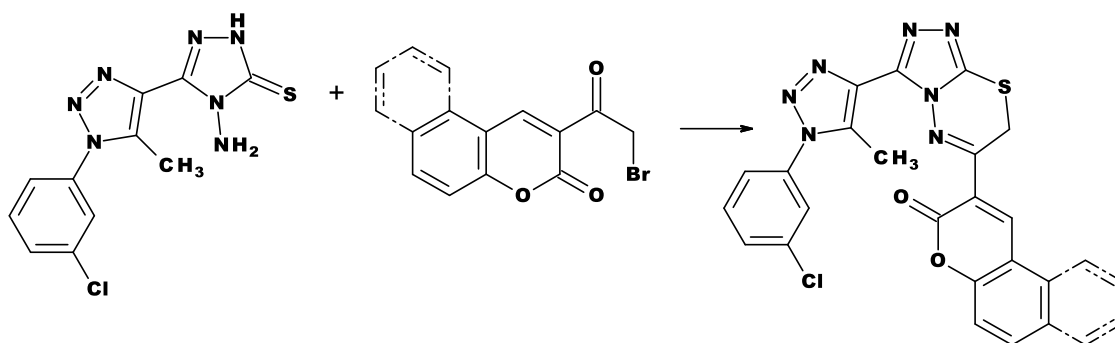
Схема 2



Дослідження показали, що синтезовані сполуки ефективно пригнічують полімеризацію тубуліну та порушують мікротрубочкову мережу в клітинах A549, що є моделлю недрібноклітинного раку легенів. Крім того, вони індукують апоптоз, що підтверджується підвищенням рівня розщепленого PARP і активованої каспази-3, а також зниженням експресії антиапоптотичного білка Bcl-2 [6]. Ці зміни свідчать про запуск каспазозалежного апоптичного шляху в пухлинних клітинах.

Крім ароматичних галогенокетонів можуть застосовуватись і гетероциклічні. Так в дослідженні [7] описано синтез триазоло[3,4-*b*]тіадіазинів на основі 3-(2-бromoацетил)-2H-хромен-2-ону та 2-(2-бromoацетил)-3H-бензо[*f*]хромен-3-ону (схема 3).

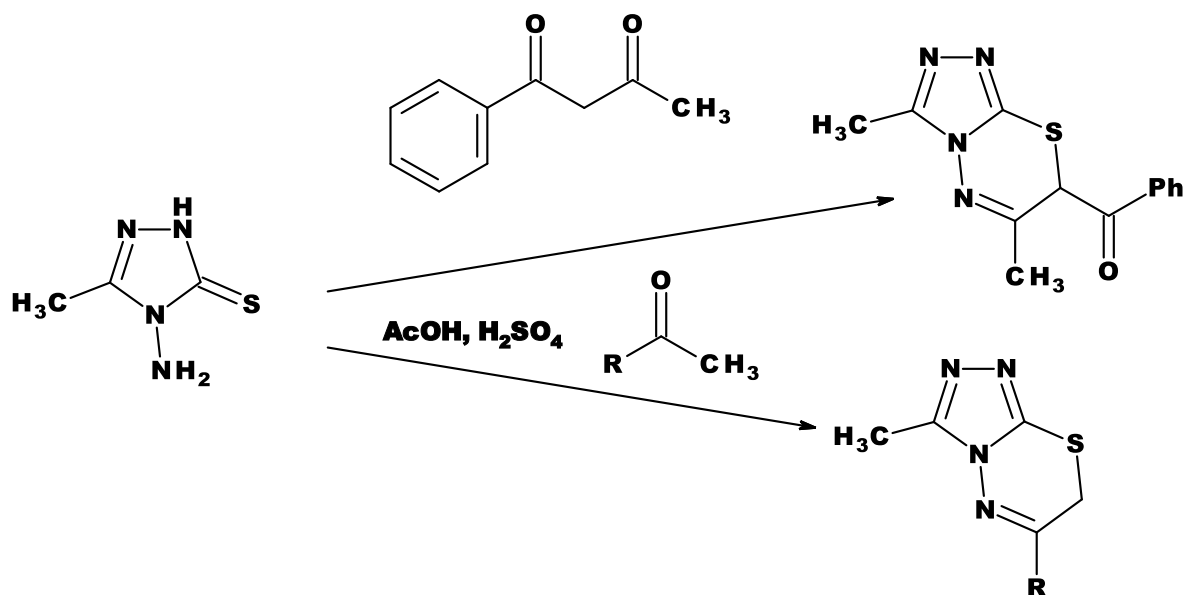
Схема 3



Реакцію проводили як за класичних умов, так і з використанням мікрохвильової активації. Найкращі результати — з погляду виходу та чистоти продукту — були досягнуті саме за мікрохвильових умов, що свідчить про ефективність цього методу у синтезі похідних триазоло[3,4-*b*]тіадіазину [7].

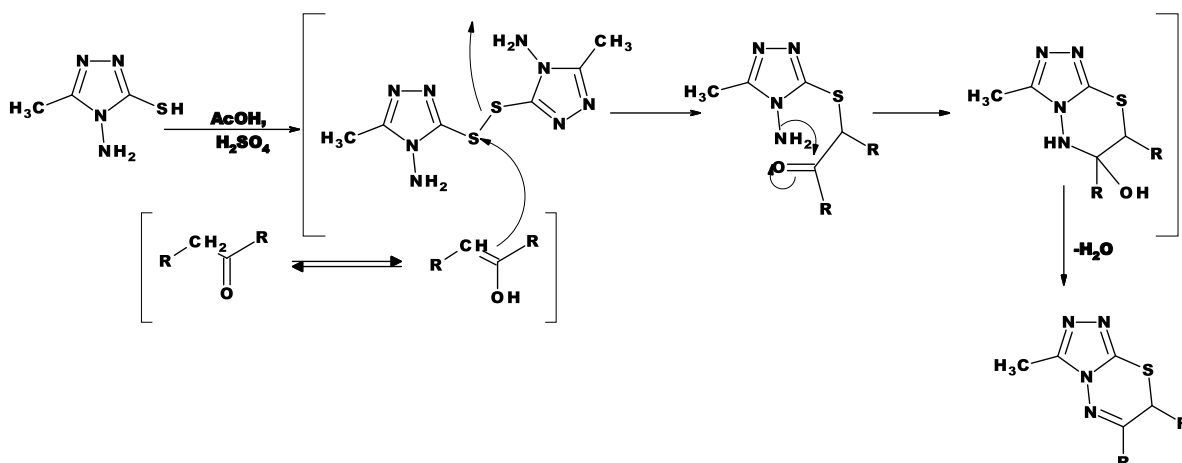
Реакцією 4-аміно-3-меркапто-5-метил-1,2,4-триазолу з 1-фенілбутан-1,3-діоном або ароматичними кетонами в льодяній оцтовій кислоті за присутності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти [8] було синтезовано відповідно 7-бензоїл-3,6-диметил-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин та низку 3-метил-7H-s-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів (схема 4).

Схема 4



Отримані гетероциклічні похідні продемонстрували високий потенціал у вилученні іонів важких металів та неорганічних аніонів із водного середовища. Зокрема, ефективність сорбції металів сягала 76,29%, а вилучення аніонів відбувалося повністю (100%) [8]. Таким чином, ці сполуки можуть бути перспективними кандидатами для створення ефективних фільтраційних матеріалів для очищення води. Авторами [8] наведено механізм утворення конденсованої системи (схемі 5). На першому етапі s-тріазол окиснюється з утворенням дисульфідного проміжного продукту. Далі до нього приєднується кетон у формі еноляту, що призводить до утворення S-алкільованого проміжного продукту. Останній далі піддається внутрішньомолекулярній циклізації, внаслідок чого формуються цільові продукти.

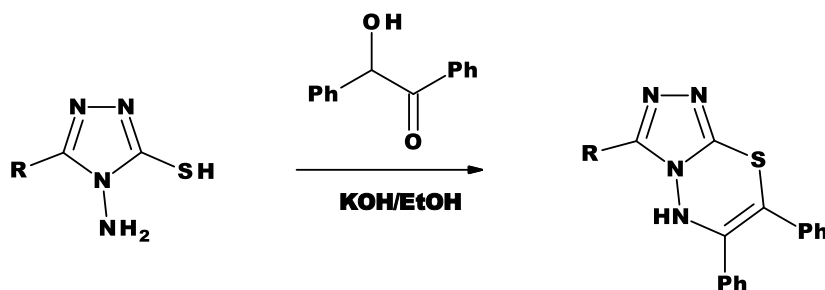
Схема 4



1.1.2. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинової системи на основі бензоїну

Взаємодією 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу з бензоїном утворено похідні 6,7-дифеніл-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину (Схема 5) [9, 10].

Схема 5



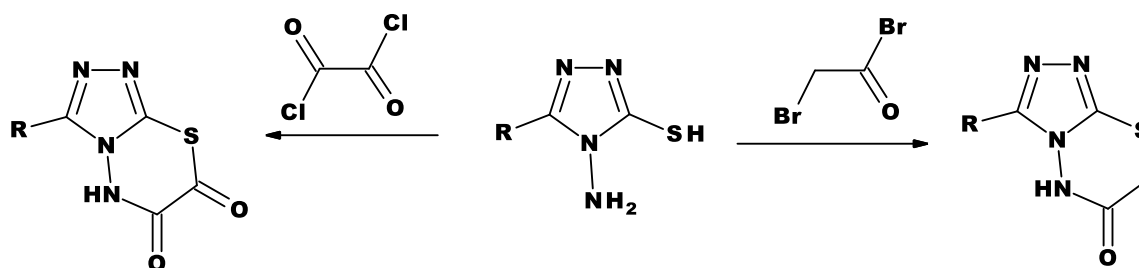
Отримані сполуки досліджували на предмет протипухлинної та антибактеріальної активності [9]. Крім того, сполуки було протестовано на противірусну активність проти високопатогенного вірусу пташиного грипу H₅N₁ [10].

1.1.3. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинової системи на основі галогеноангідридів кислот

Обробка 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу оксалілхлоридом у киплячому бензені протягом 6 годин призвела до утворення [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,7-діону з виходом 78%. Використання мікрохвильового

опромінення (MW) протягом 2 хвилин дозволило підвищити вихід реакції до 90%. Конденсація ж з бромацетилбромідом або хлороцтовою кислотою у метанолі за присутності Et₃N або натрій ацетату (AcONa) — при звичайному нагріванні протягом 6 годин або під дією MW-опромінення протягом 2–3 хвилин — приводила до утворення 5,7-дигідро-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-ону з виходом 85% та 95% або 78% та 89% відповідно [11, 12] (схема 6).

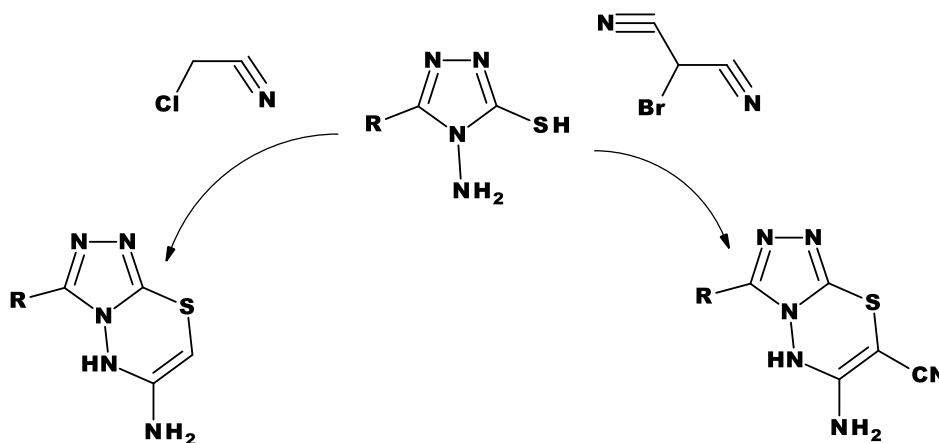
Схема 6



1.1.4. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинової системи на основі галогенонітрилів карбонових кислот

Нові похідні триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину були отримані шляхом взаємодії 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу з хлорацетонітрилом, бромомалонітрилом, кипінням у DMF та за присутності триетиламіну (TEA) (схема 7) [13].

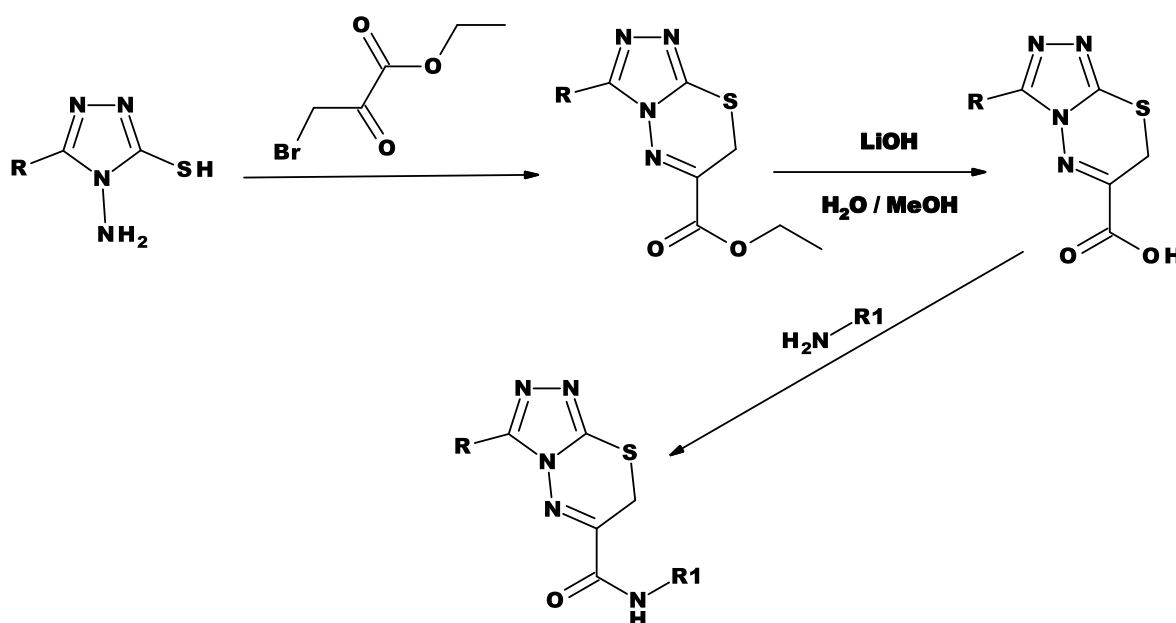
Схема 7



1.1.5. Синтез триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин-6-карбонової кислоти та її амідів

4-Аміно-5-заміщені-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли вводили в реакцію з етил 3-бром-2-оксопропаноатом у киплячому етанолі, що дозволило отримати етилові естери триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин-6-карбонової кислоти. Їх гідроліз гідроксидом літію в суміші MeOH/H₂O призвів до утворення відповідних карбонових кислот, подальше амідкування яких із заміщеними амінами дозволила одержати амідів з хорошими виходами (Схема 8) [14].

Схема 8



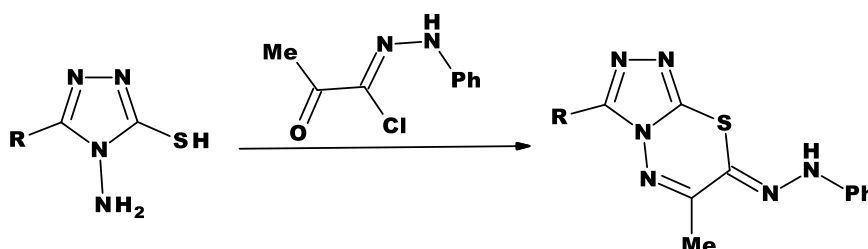
Отримані сполуки були протестовані щодо їхньої цитотоксичної, протизапальної та аналгетичної активності. Крім того, ці ж сполуки демонстрували виражений та стабільний аналгетичний ефект при дозах 100 та 200 мг/кг [14].

1.1.6. Синтез гідразонілазаміщених похідних триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину

Взаємодією 4-аміно-5-заміщених-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів з гідразонілхлоридами у киплячому етанолі або діоксані за присутності Et₃N

утворено (7Z)-7-[2-(арил)гідразиніліден]-6-метил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини [15–18].

Схема 9

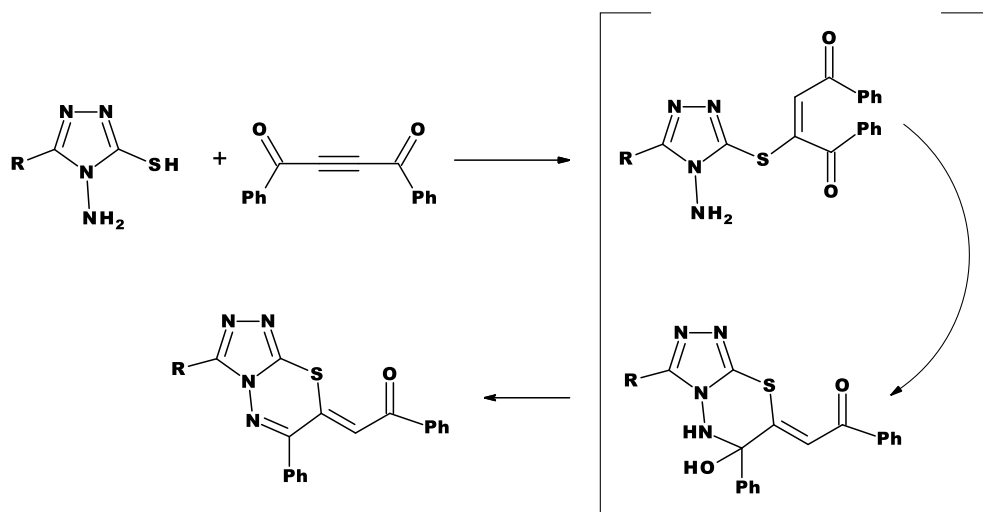


Отримані сполуки проявляють протиракову дію [15], анальгетичну та протизапальну дію [18] є інгібіторами ароматази [17]. Також отримані сполуки було протестовано *in vitro* щодо протигрибкової активності проти 11 видів *Candida*. Їх ефективність порівнювали з традиційним протигрибковим засобом кетоконазолом[19].

1.1.7. Синтез триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів на основі карбонільних похідних ацетилену

Похідні триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину було синтезовано з високим виходом одnoreакторним методом без використання каталізатора із 4-аміно-5-заміщених-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів та дибензоілацетилену.

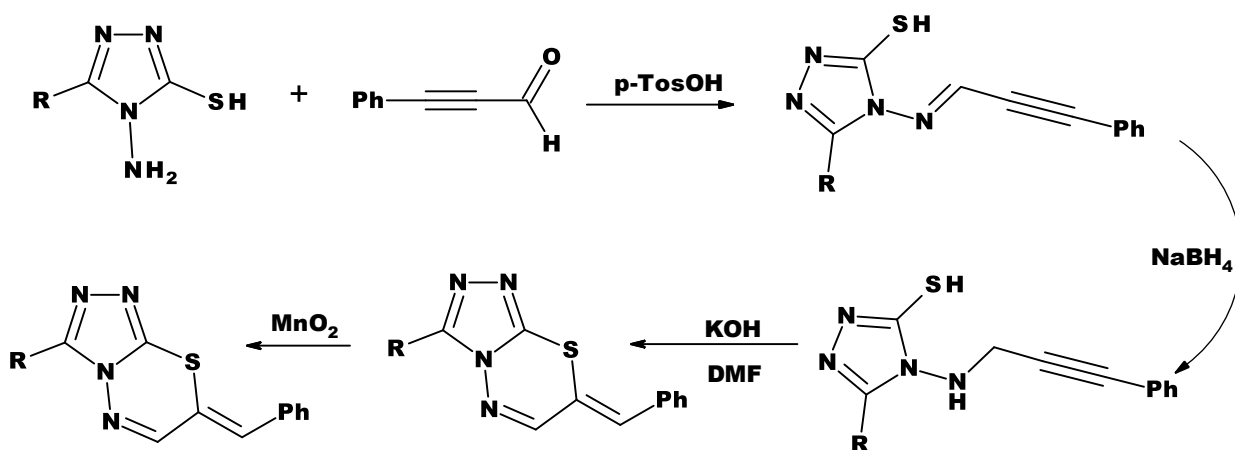
Схема 10



Структури отриманих сполук були підтверджені методом рентгеноструктурного аналізу [20] (схема 10).

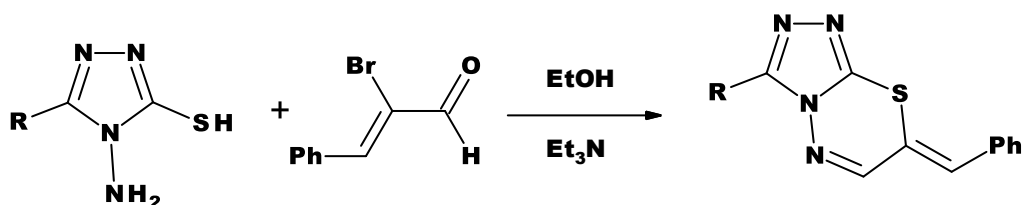
3-Фенілпропіналь взаємодіє з 4-аміно-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолами в ізопропанолі за присутності пара-толуенсульфоїкислоти з утворенням 4-((3-фенілпроп-2-ін-1-іліден)аміно)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу. Подальше відновлення цієї сполуки натрій борогідридом у метанолі та внутрішньомолекулярна циклізація у ДМФ за каталізу КОН при 100 °С призводила до утворення 3-заміщених (Z)-7-бензиліден-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів, які окиснювали у ацетонітрилі за допомогою MnO_2 до [1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів. [21] (схема 11).

Схема 11



Альтернативний шлях синтезу (Z)-7-бензиліден-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів включає використання 2-бромодинамового альдегіду [21] (схема 12).

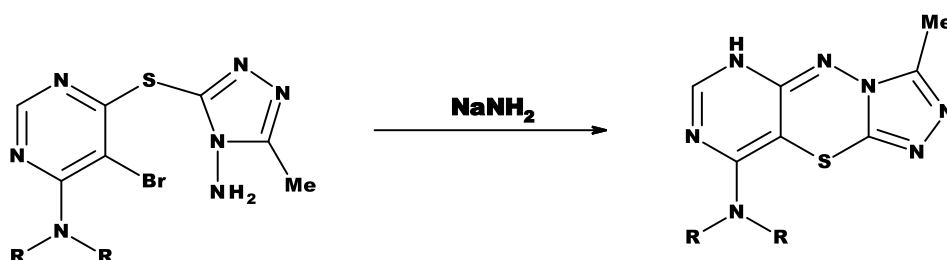
Схема 12



1.1.8. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинової системи на основі гетерилгалогенідів

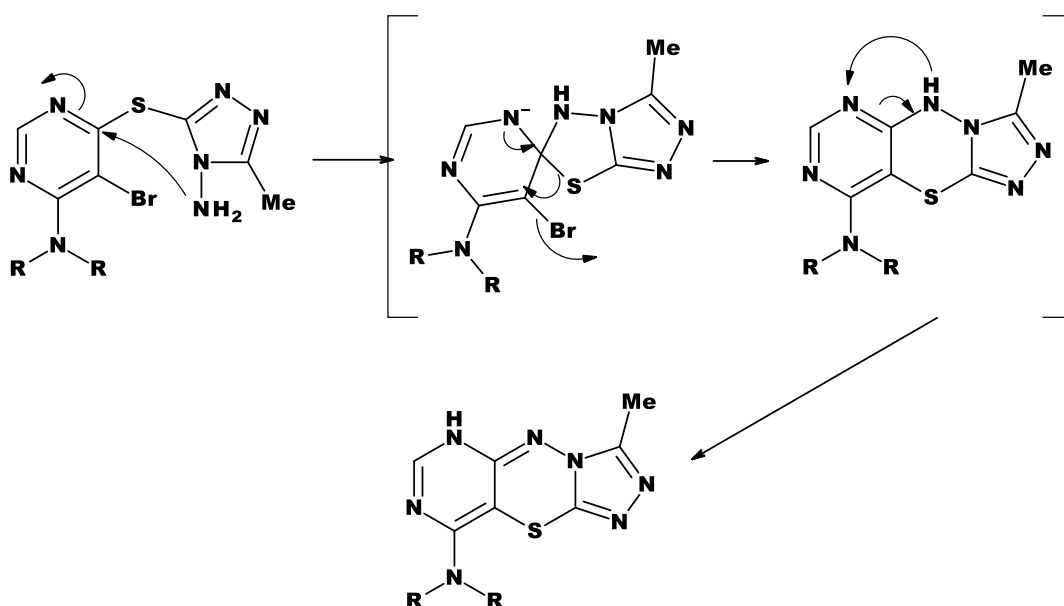
Для 3-((5-бром-6-(заміщених)піримідин-4-іл)тіо)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів в киплячому ацетонітрилу та у присутності NaNH_2 було реалізовано внутрішньомолекулярне перегрупування типу нуклеофільного ароматичного заміщення ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$), відоме як перегрупування Смайлза. У результаті було синтезовано 3-метил-6-(R)-6Н-піримідо[4,5-e][1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини [22] (схема 13).

Схема 13



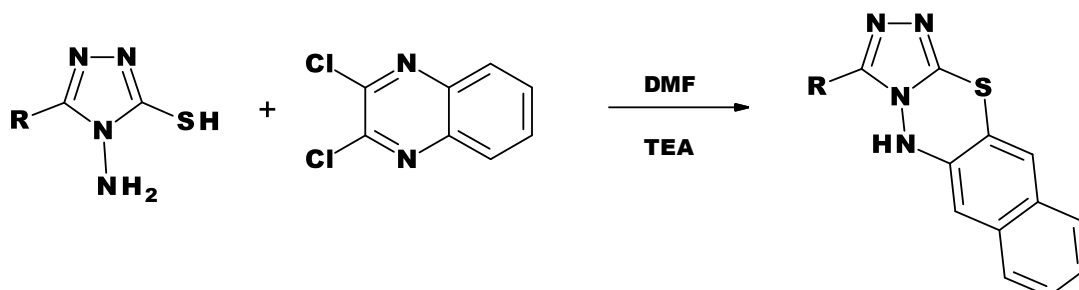
Механізм перегрупування представлено на схемі 14. Передбачається, що реакція проходить через утворення спіро-проміжного продукту, який піддається перегрупуванню з наступним відщепленням HBr , що призводить до формування цільових гетероциклічних систем [22].

Схема 14



Синтез конденсованих тетрациклічних похідних 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину можна здійснити також взаємодією -аміно-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів з 2,3-дихлорохіназоліном [13] (схема 15).

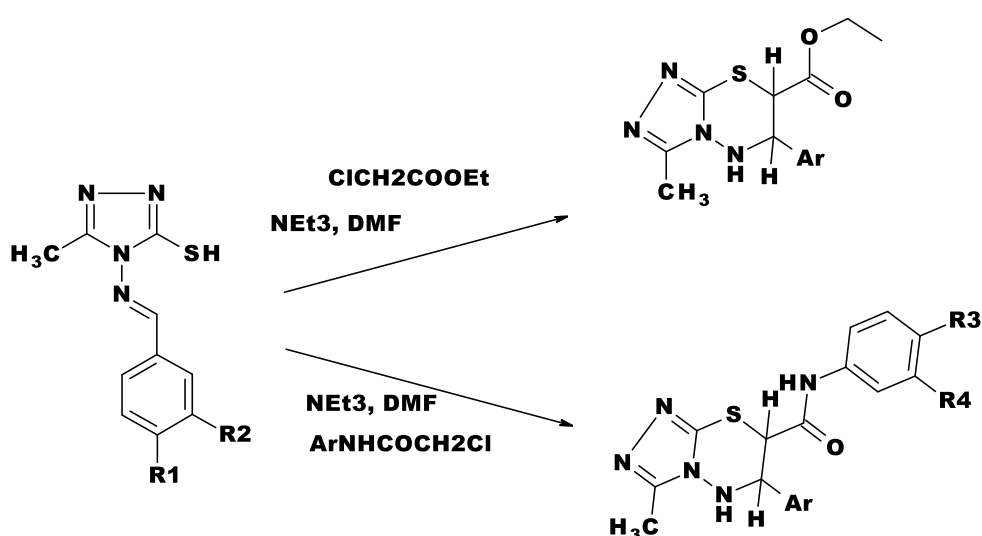
Схема 15



1.2. Синтез похідних 6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину

Синтез 3-алкіл-6-арил-7-(4-*R*-бензоїл)-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів може бути реалізований двома підходами: або шляхом відновлення [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинового ядра, або алкілуванням 5-*R*-4-(1-арилметиліденаміно)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів фенацилбромідами чи естером (анілідом) монохлороцтової кислоти за наявності надлишку триетиламіну[23, 24] (схема 16).

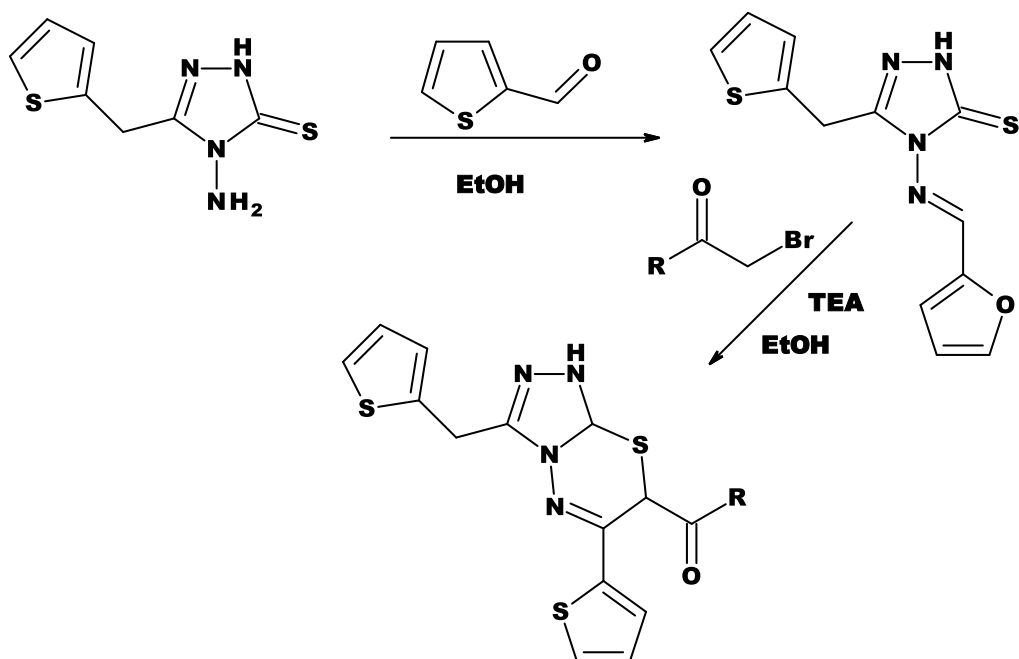
Схема 16



При застосуванні останнього методу ймовірно утворення одного або двох стереоізомерів, що пов'язано з наявністю двох асиметричних атомів карбону у структурі цільових сполук [24].

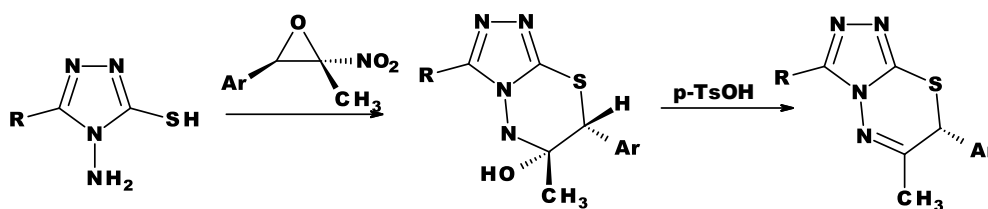
Реакцією амінотриазоліону з тіофен-2-карбальдегідом отримано відповідну основу Шиффа, подальше алкілювання якої фенацилбромідами призводить також до формування конденсованої гетеросистеми—триазолотіадіазину [25] (схема 17).

Схема 17



Розроблено ефективний, регіо- та діастереоселективний метод синтезу нових 7-арил-3-алкіл(арил)-6-метил-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-олів шляхом реакції 4-аміно-[1,2,4]тріазол-3-тіолів із нітроепоксидами в метанолі.

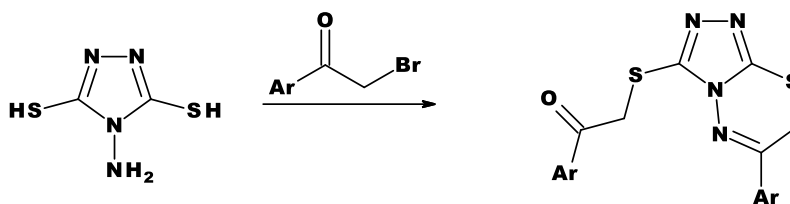
Отримані продукти піддавали елімінуванню у присутності *p*-толуолсульфокислоти в етанолі при 70 °С з утворенням відповідних 7-арил-3-алкіл(арил)-6-метил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів з високим виходом (91–98 %) [26] (схема 18).



1.3. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину на основі трифункціональних триазолів

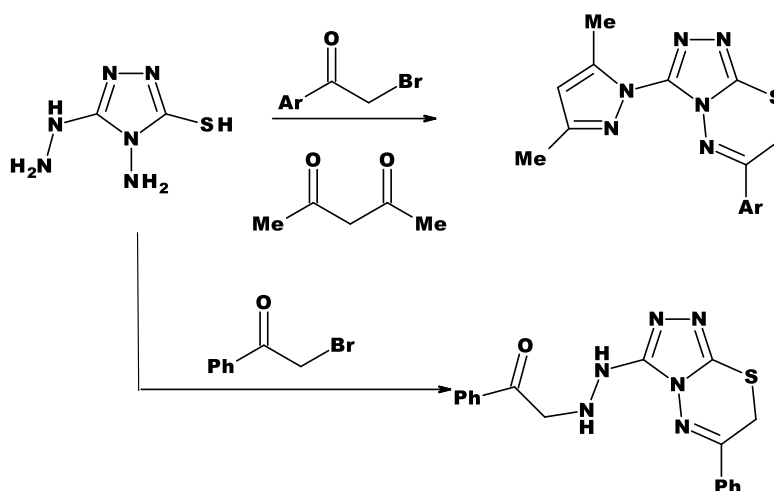
Похідні 1-арил-2-((6-арил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-3-іл)тіо)етан-1-ону були синтезовані шляхом взаємодії 4-амінотриазол-3,5-дітіолу з різнозаміщеними фенацилбромідами в етанолі за наявності триетиламіну (Et_3N) (схема 19) [27].

Схема 19



У результаті однореакторного трикомпонентного синтезу 4-аміно-3-гідразино-5-меркаптотриазолу з фенацилбромідами та ацетилацетоном було отримано 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини.

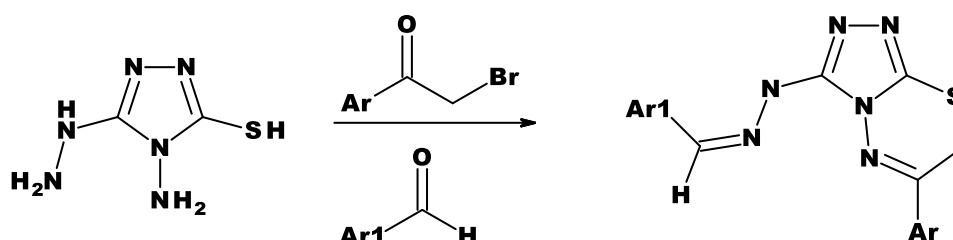
Схема 20



Водночас взаємодія сполуки цього триазолу із двократним надлишком фенацилброміду призводила до утворення N'-(6-феніл-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-3-іл)бензогідразиду [28, 29] (Схема 20).

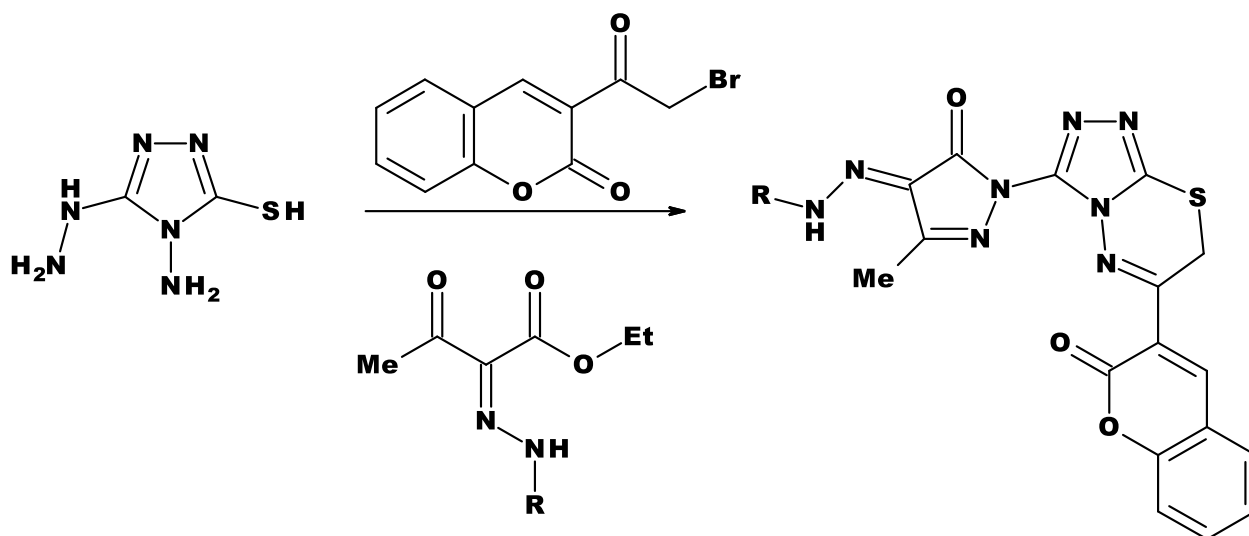
Також, низку похідних гідразону на основі триазолотіадіазину було синтезовано за допомогою однореакторної трикомпонентної реакції між 4-аміно-3-гідразино-5-меркаптотриазолом фенацилбромідами та різними ароматичними альдегідами в етанолі [30,31] (Схема 21).

Схема 21



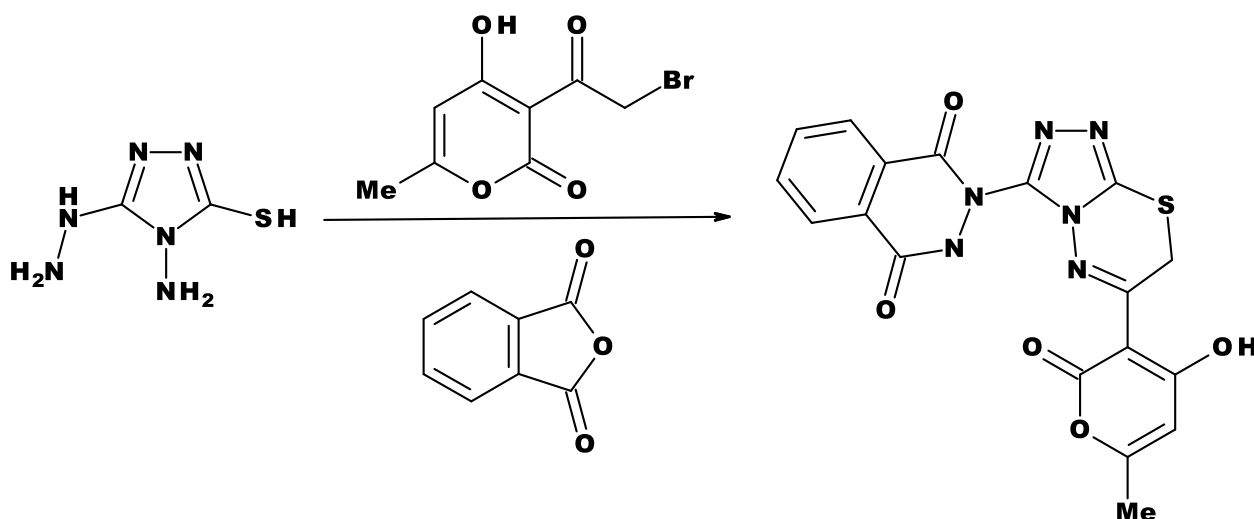
Однореакторним багатокомпонентним синтезом отримано ряд похідних 2-(7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-3-іл)-5-метил-2,4-дигідро-3Н-піразол-3-ону шляхом реакції між похідними 3-(2-бромацетил)кумарину, 4-аміно-5-гідразино-4Н-[1,2,4]триазол-3-тіолом та етил-2-(2-арилгідразоно)-3-оксобутаноатом в оцтовій кислоті за присутності натрій ацетату [29] (Схема 22).

Схема 22



А при використанні 3-(2-бромацетил)-4-гідрокси-6-метил-2Н-піран-2-ону та фталевого ангідриду в оцтовій кислоті отримано ряд заміщених 2-(6-(4-гідрокси-6-метил-2-оксо-2Н-піран-3-іл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-3-іл)-2,3-дигідрофалазин-1,4-діонів. [32] (Схема 23).

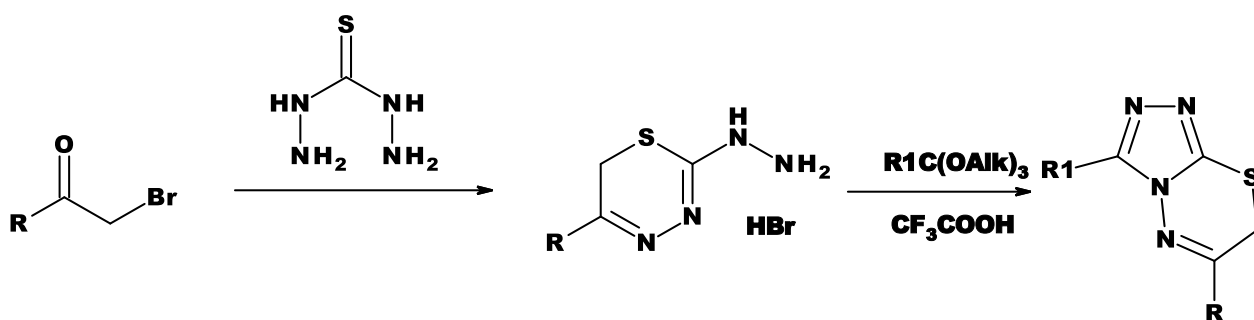
Схема 23



1.4. Синтез 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину на основі тіадіазину

Взаємодією α -бромокетонів із тіокарбогідрозидом у ДМСО при кімнатній температурі було отримано ряд гідробромідів 2-гідразиніл-6Н-1,3,4-тіадіазину. Подальше анелювання цих сполук із триметилортометанатом або триетилортоацетатом у трифлуороцтовій кислоті забезпечую утворення також 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинової системи [33] (Схема 24).

Схема 24



Таким чином, літературний огляд підтверджує, що похідні 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину є перспективними сполуками з широким спектром біологічної активності, що обґрунтовує доцільність їх подальшого теоретичного дослідження та молекулярного моделювання.

РОЗДІЛ 2

ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ

1,2,4-ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗИНУ

Останні дослідження показали, що похідні 3,6-дизаміщених 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів виявляють виражену протитуберкульозну активність щодо штамів *Mycobacterium tuberculosis*, стійких до рифампіцину [34]. Дослідження 6,7-дизаміщених 3-феніл-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів із замісником піридин-4-іл продемонстрували сильну антимікробну активність проти *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Salmonella typhi* (зона затримки росту — 21 мм), а також помірну дію щодо *Aerobacter aerogenes* (17–20 мм) [35].

Крім того, 6-арилзаміщені 3-[2-(4-арилпропан-2-іл)]-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини виявили помітну антибактеріальну та протигрибкову активність [36]. У свою чергу, нові 3-(3-хлорфеніл)-6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини показали перспективну антимікробну дію проти *Bacillus megaterium*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *Aspergillus niger* [37].

Для ряду 3-(піридин-4-іл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів встановлено виражені анальгезуючі та протизапальні властивості. Деякі сполуки демонстрували потужний знеболювальний ефект (79–145 % порівняно з індометацином) та значне зниження запального процесу через 5 годин після введення (до 84–85 %) [38].

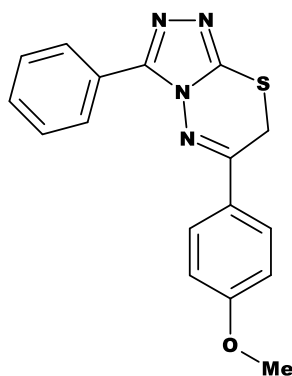
Також було синтезовано низку 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів, які містять фармакофорні фрагменти ібупрофену, напроксену, флурбіпрофену [39], індометацину [40], кумарину [41], фероцену [42], піридину [43], а також фурану й тіофену [44], що продемонстрували значну протипухлинну активність щодо різних ліній ракових клітин людини.

Крім того, похідні 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину виявляють властивості інгібіторів фосфодіестерази-4 [45], карбоангідрази [46], холінестерази, бутирилхолінестерази та лужної фосфатази [47].

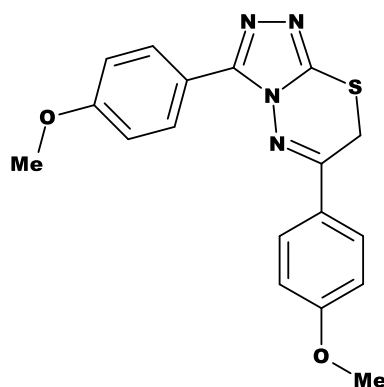
Однак через виявлені побічні ефекти, зокрема гепатотоксичність та гормональні порушення, виникла потреба у більш глибокому дослідженні похідних азолів задля виявлення структур із покращеним профілем безпеки та ефективності.

Як повідомляє Liu та співавт. (2020) [48], похідні 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину, що мають у шостому положенні 3-аміно-4-метоксифенільний замісник, проявляють цитотоксичну активність проти широкого спектра клітинних ліній: фібробластів (L929), альвеолярного епітелію (A549), шийки матки (HeLa), фібросаркоми (HT-1080), молочної залози (MCF-7) та шлунка (SGC-7901).

У ході експериментального дослідження [49], встановлено, похідні 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину при концентрації 10^{-5} моль/л виявляють здатність пригнічувати проліферацію широкого спектру онкологічних патологій людини. Найвищу активність ці сполуки проявили щодо клітин раку молочної залози MDA-MB-468: ступінь інгібування становив $-5,87\%$ для сполуки DAM10587 та $-26,56\%$ для DAM10634.



DAM10587



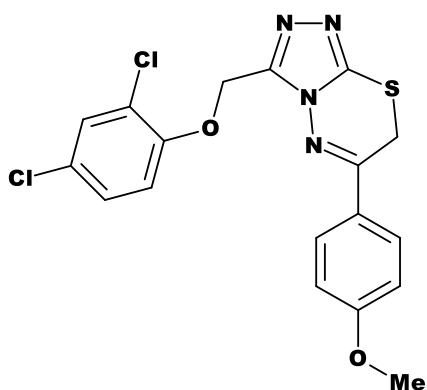
DAM10634.

Крім того, сполука DAM10587, яка містить фенільний замісник в 3 положенні гетеросистеми, виявила цитотоксичну дію щодо клітин дрібноклітинного раку легень NCI-H522, меланоми MDA-MB-435, раку яєчників та раку нирок RFX-393.

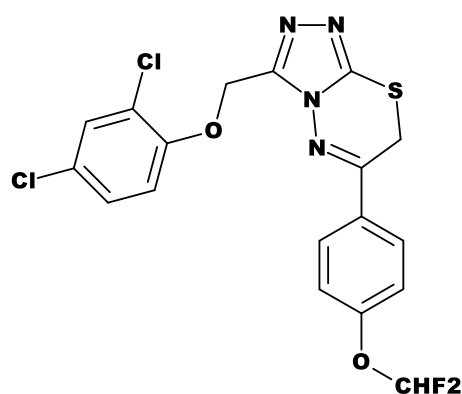
Сполука DAM10634, яка містить п-анізольний замісник в 3 положенні гетеросистеми, у свою чергу, продемонструвала значну інгібуючу активність

відносно клітин лейкемії HL-60(TV), дрібноклітинного раку легень NCI-H522, колоректального раку COLO-205, раку кори головного мозку SF-539, меланоми MDA-MB-435, раку яєчників OVCAR-3 та раку нирок RFX-393.

Протипухлинну активність сполук DAM0002714 і DAM0002726, які містять 2,4-дихлорофеноксильний замісник в 3 положенні гетеросистеми також досліджено *in vitro* на моделі з 60 ліній ракових клітин у концентрації 10^{-5} моль/л згідно з протоколом стандартної оцінки мітотичної активності, затвердженим в рамках Development Therapeutics Program Національного інституту раку США (National Cancer Institute, USA) [50].



DAM0002714



DAM0002726

Отримані результати свідчать про те, що обидві сполуки виявляють вищу протипухлинну активність порівняно зі стандартним препаратом 5-флуороурацил.

Зокрема, сполука DAM0002714, яка має метоксильну групу в арильному залишку в 6 положення гетеросистеми, демонструє значну інгібуючу дію щодо клітин лейкемії (K-562, HL-60(TB) та SR), дрібноклітинного раку легень (NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460) колоректального раку, пухлин головного мозку, раку яєчників, раку нирок, меланоми (LOX IMVI, M14, SK-MEL-28 та UACC-62).

Для клітин меланоми MDA-MB-435 спостерігалось не лише гальмування проліферації, але й пряма цитотоксична дія зі зниженням життєздатності на 29,74 %.

Сполука DAM0002726, яка має дифлуорометоксильну групу в арильному залишку 6 положення гетеросистеми, виявила ще ширший спектр активності та в більшості випадків перевищила ефективність 5-флуороурацилу.

Крім зазначених даних, висока протиракова активність похідних 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину описана ще в низці патентів [51- 63]

Серед похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів також виявлено високу анальгезуючу активність [64-66],

Нові (±)-(3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-6-феніл-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-7-іл)(феніл)метанони було протестовано на предмет противірусної та протипухлинної активності [67]. Встановлено, що незначні структурні модифікації фенільного фрагмента дозволяють регулювати спрямованість біологічної дії — у бік противірусної або протипухлинної активності. Дослідження механізму дії показали, що протипухлинний ефект зумовлений пригніченням полімеризації тубуліну, що порушує мітотичні процеси у пухлинних клітинах.

Похідні 6-аміно- та 6-оксо-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів, що містять 4-(4-*X*-фенілсульфоніл)фенільний фрагмент (де *X* = Н, Cl, Br), які було синтезовано шляхом міжмолекулярної конденсації 4-аміно-5-[4-(4-*X*-фенілсульфоніл)феніл]-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів з 2-хлор-*N*-фенілацетамідом, 2-хлороцтовою кислотою, оксалілхлоридом та бромдіетилмалонатом [68], було протестовано на антимікробну активність. Деякі з них продемонстрували значне інгібування росту таких патогенних мікроорганізмів, як *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* [68].

Нову серію сполук класу біс-[4-метокси-3-(6-арил-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-3-іл)феніл]метанів та біс-[(триазоло[3,4-*b*]тіадіазіпін-3-іл)феніл]метанів було протестовано на антибактеріальну активність проти *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella aerogenes* та *Chromobacterium violaceum*, а також на антимікотичну активність щодо *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum* і *Trichophyton mentagrophytes* [69].

Ряд сполук продемонстрували виражену антимікробну дію як проти тестових бактерій, так і грибів, що дозволяє розглядати їх як перспективні молекули для подальших досліджень і розробки нових антиінфекційних засобів.

Таким чином багато сполук проявили значну цитотоксичну активність відносно клітин раку молочної залози, легень, лейкемії, меланоми та інших пухлин, у деяких випадках перевищуючи ефективність стандартних хіміопрепаратів. Встановлено, що на біологічну активність істотно впливають структурні особливості та тип замісника в 3-му та 6-му положеннях гетероциклу, а також наявність фармакофорних фрагментів.

РОЗДІЛ 3

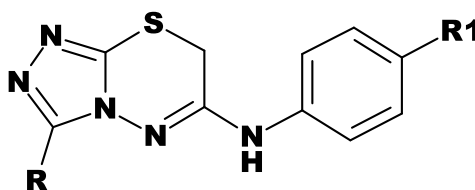
ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогоднішній день відомо лише кілька наукових публікацій, присвячених синтезу 6-ариламіно-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів [6, 70, 71], що підкреслює актуальність подальших досліджень нових сполук з ариламиногрупою в шостому положенні цієї гетероциклічної системи.

Для спрямованого пошуку нових ефективних препаратів важливим є встановлення кореляційних залежностей між квантово-хімічними дескрипторами та біологічною активністю сполук. Це було показано для похідних 1,2,4-триазоло[1,5-a]піримідину [72] та 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів [73].

Досліджено квантово-хімічні та фармакокінетичні характеристики ряду похідних 6-ариламіно-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину, як біологічно активних сполук. Для цього нами створено віртуальну бібліотеку на 42 сполуки **1-6 а-є** (схема 1).

Схема 1.



де R= H (**1**), CH₃(**2**), CF₃(**3**), C₂H₅ (**4**), C₃H₇(**5**), C₄H₉(**6**).
R1 = H(**а**), CH₃(**б**), OCH₃(**в**), OC₂H₅(**г**), F(**д**), Cl(**е**), NO₂(**є**)

Розрахунки квантово-хімічних дескрипторів молекул проведено за допомогою пакету програмного забезпечення ChemOffice (PerkinElmer Informatics Inc., 2018), онлайн ресурсів SwissTargetPrediction ((SIB Swiss Institute of Bioinformatics, <http://www.swisstargetprediction.ch/>), Molinspiration Cheminformatics (Slovensky Grob, Slovakia <https://molinspiration.com/cgi/properties>), ProTox (Structural Bioinformatics Group, Institute of Physiology Charité-University Medicine, Berlin <https://tox.charite.de/protox3>), OSIRIS Property Explorer (Idorsia Pharmaceuticals

Ltd, Switzerland Molecular Properties Prediction, <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>), SuperPred (Structural Bioinformatics Group, https://prediction.charite.de/subpages/target_prediction.php).

За допомогою програми Chem3D (пакет програм ChemOffice), розраховували енергетичні характеристики, такі як енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (HOMO) та нижньої вакантної молекулярної орбіталі (LUMO). Для отримання більш достовірних результатів здійснювалась оптимізація геометрії молекули за методом MM2 (minimum RMS gradient = 0.010, step interval = 2, frame interval = 10, target temperature = 300 K; parameter quality: all parameters used are finalized; job type: minimize energy to minimum RMS gradient of 0.010 display every iteration). Для оцінки реакційної здатності молекул розраховували величину «енергетичної щілини» (ΔE) за формулою (1):

$$\Delta E = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} \quad (1)$$

За допомогою онлайн-ресурсу Molinspiration Cheminformatics розраховано наступні параметри молекул: молекулярна маса сполук (MW), кількість акцепторів водневого зв'язку (nON), кількість донорів водневого зв'язку (nOHNH), кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються (nrotb), показник ліофільності (LogP), топологічну площу полярної поверхні (TPSA).

Прогнозування гострої токсичності (LD_{50}) здійснено за допомогою онлайн-ресурсу ProTox (<https://tox.charite.de/protox3>).

Показники Druglikness та Drugscore визначали за допомогою програми OSIRIS Property Explorer. Показник Druglikness характеризує подібність до вже відомих фармакологічних препаратів, а Drugscore об'єднує druglikeness, cLogP, logS, молекулярну масу та ризики прояву токсичності [74] і показує загальний потенціал структури бути потенційним лікарським препаратом.

Оцінка фармакокінетичних параметрів проводилась за допомогою програми SwissTargetPrediction. Оцінювалась здатність речовин проникати через гематоенцефалічний бар'єр (BBB permeant), гастроентеральний бар'єр (GI absorption), інгібувати деяких форм ізохрому P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9,

CYP2D6, CYP3A4), можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом (P-gr substrate).

Ймовірність зв'язування сполук з білковими мішенями оцінювали за допомогою онлайн-ресурсу SuperPred. Він дозволяє порівнювати структуру вхідної молекули з базою даних відомих препаратів, пов'язаних з ними мішенями та шляхами впливу, що є важливим для пошуку нових ефективних препаратів [75].

Для пошуку кореляційних залежностей між ймовірністю зв'язування з білком та квантово-хімічними параметрами молекул проводили регресійний та кореляційний аналіз за допомогою програми Microsoft Excel.

РОЗДІЛ 4

КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОХІДНИХ 7Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИН-6-АМІНУ

Квантово-хімічне моделювання відіграє ключову роль у прогнозуванні фармакологічної активності сполук. Серед найбільш значущих параметрів, що враховуються при оцінці потенційної біологічної дії є енергії вищої зайнятої (НОМО) та нижньої вакантної (LUMO) молекулярних орбіталей. Ці характеристики дозволяють передбачити реакційну здатність молекул, їхню взаємодію з біомішенями та ймовірні механізми дії (табл 1.).

Таблиця 1

Енергетичні характеристики похідних 6-ариламіно-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину

Сполука	Значення енергетичного показника для відповідної сполуки		
	Е _{НОМО} , eV	Е _{LUMO} , eV	ΔЕ, eV
1а	-6,753	-0,781	5,972
1б	-6,723	-0,750	5,973
1в	-6,655	-0,731	5,924
1г	-7,836	-0,729	7,107
1д	-6,657	-0,746	5,911
1е	-6,646	-0,749	5,897
1є	-6,972	-4,655	2,317
2а	-6,744	-0,781	5,963
2б	-6,715	-0,750	5,965
2в	-6,646	-0,731	5,915
2г	-6,646	-0,729	5,917
2д	-6,648	-0,746	5,902
2е	-6,637	-0,748	5,889
2є	-6,965	-4,645	2,32
3а	-6,730	-0,780	5,95
3б	-6,701	-0,749	5,952
3в	-6,632	-0,731	5,901
3г	-6,632	-0,732	5,9
3д	-6,635	-0,746	5,889
3е	-6,632	-0,748	5,884
3є	-7,779	-4,647	3,132
4а	-6,740	-0,781	5,959
4б	-6,710	-0,750	5,96
4в	-6,641	-0,731	5,91

4г	-6,641	-0,729	5,912
4д	-6,643	-0,746	5,897
4е	-6,632	-0,748	5,884
4є	-6,961	-4,645	2,316
5а	-6,738	-0,781	5,957
5б	-6,709	-0,750	5,959
5в	-6,640	-0,731	5,909
5г	-6,640	-0,729	5,911
5д	-6,642	-0,746	5,896
5е	-6,631	-0,748	5,883
5є	-6,959	-4,644	2,315
6а	-6,738	-0,781	5,957
6б	-6,708	-0,750	5,958
6в	-6,640	-0,731	5,909
6г	-6,640	-0,729	5,911
6д	-6,642	-0,746	5,896
6е	-6,630	-0,749	5,881
6є	-6,959	-4,644	2,315

За значенням енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі можна зробити висновок, що всі досліджувані сполуки проявляють електрофільні властивості, а отже, можуть зв'язуватися з негативно зарядженими центрами. Одним із ключових параметрів, що характеризують реакційну здатність молекули, є величина енергетичної щілини — різниця між енергіями вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей. Як зазначено [76] високий рівень реакційної здатності притаманний сполукам, у яких це значення перевищує 1 еВ. Таким чином всі досліджувані сполуки **1-6 а-є** мають високий рівень реакційної здатності, що є важливим для потенційних фармакологічних препаратів.

Одним із ключових етапів у розробці нових ефективних лікарських засобів є ідентифікація потенційних білків-мішеней, з якими досліджувані похідні 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину здатні специфічно зв'язуватись як ліганди. За допомогою онлайн-ресурсу Super-Pred для кожної з сполук отримано понад 100 ймовірних білків-мішеней з різною вірогідністю зв'язування (B3) у

вигляді лігандів. Найбільшу ймовірність зв'язування для сполук **1 а-є**, які не містять замісника в третьому положенні гетеросистеми, виявлено для білків Casein kinase II alpha/beta, Glutathione S-transferase Pi, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A, Stem cell growth factor receptor, Platelet-derived growth factor receptor beta. Для сполук **2 а-є**, які містять метильну групу в третьому положенні гетеросистеми, виявлено високі ВЗ для білків Casein kinase II alpha/beta, Ras-related protein Rab-9A, Glutathione S-transferase Pi, Pregnane X receptor, G-protein coupled bile acid receptor 1. Сполуки **3 а-є**, які містять трифлуорметильну групу в третьому положенні виявляють високі ВЗ для білків Histone deacetylase 4, Casein kinase II alpha/beta, Glutathione S-transferase Pi, Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A. Для сполук **4 а-є** з етильною групою виявлено ВЗ для білків Pregnane X receptor, Beta-glucuronidase, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A, Telomerase reverse transcriptase, Sodium channel protein type III alpha subunit. Сполуки **5 а-є** з пропільним замісником в третьому положенні виявляють ВЗ для білків Casein kinase II alpha/beta, Glutathione S-transferase Pi, Pregnane X receptor, Telomerase reverse transcriptase, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A. У випадку сполук **6 а-є**, які містять бутильну групу в цьому ж положенні гетероцикла виявлено високі ВЗ для білків Casein kinase II alpha/beta, Glutathione S-transferase Pi, Pregnane X receptor, Telomerase reverse transcriptase, Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A.

Для встановлення кореляційних залежностей було взято всі сполуки **1-6 а-є** та зазначені вище білки-мішені з найвищими ймовірностями прояву.

Таблиця 2

Результати регресійного та кореляційного аналізу в координатах вірогідність зв'язування з білками – квантово-хімічні дескриптори

Сполука	Активність	R ²	Рівняння регресії
3 а-є	Histone deacetylase 4	R ² = 0,7193	P = 19,551 × E _{НОМО} + 212,840
		R ² = 0,7685	P = -5,823 × E _{LUMO} + 87,097
		R ² = 0,7857	P = - 8,254 × ΔE + 33,977
4 а-є	Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A	R ² = 0,7854	P = 73,920 × E _{НОМО} + 577,130

Аналіз залежностей (табл. 2) показав, що біологічні властивості сполук корелюють з такими квантово-хімічними характеристиками як енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі, енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі та величина енергетичної щілини. Серед усіх проаналізованих залежностей встановлено високу кореляцію лише для ймовірностей зв'язування з білками Histone deacetylase 4 та Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A.

З величиною енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі корелюють вірогідності зв'язування сполук рядів **3** та **4** з білками мішенями Histone deacetylase 4 та Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A. Крім цього для сполук **3 а-є**, які містять трифлуорометильну групу в третьому положенні гетеросистеми, було виявлено залежності з енергією нижньої вакантної молекулярної орбіталі та величиною енергетичної щілини щодо Histone deacetylase 4.

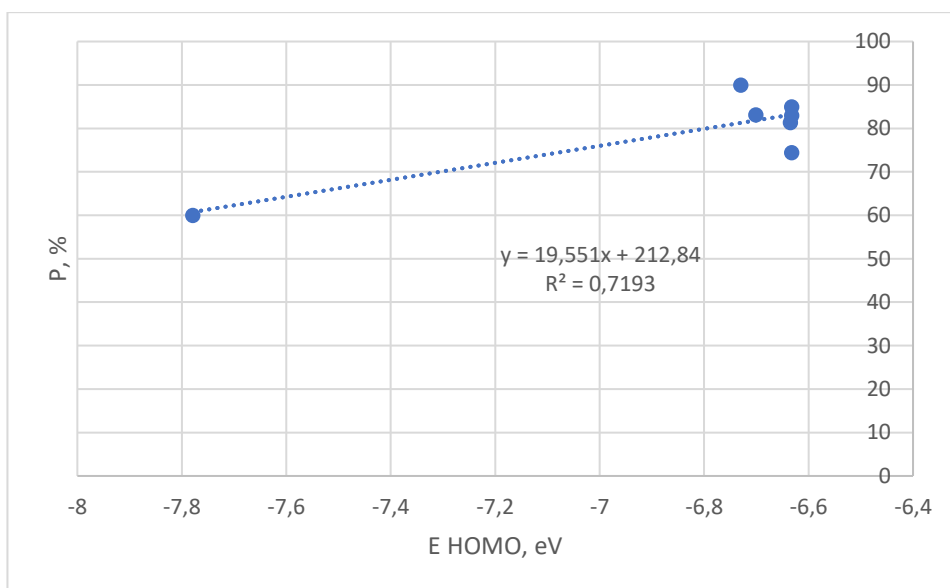


Рис.4.1 Графік залежності ймовірності зв'язування з Histone deacetylase 4 від енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі.

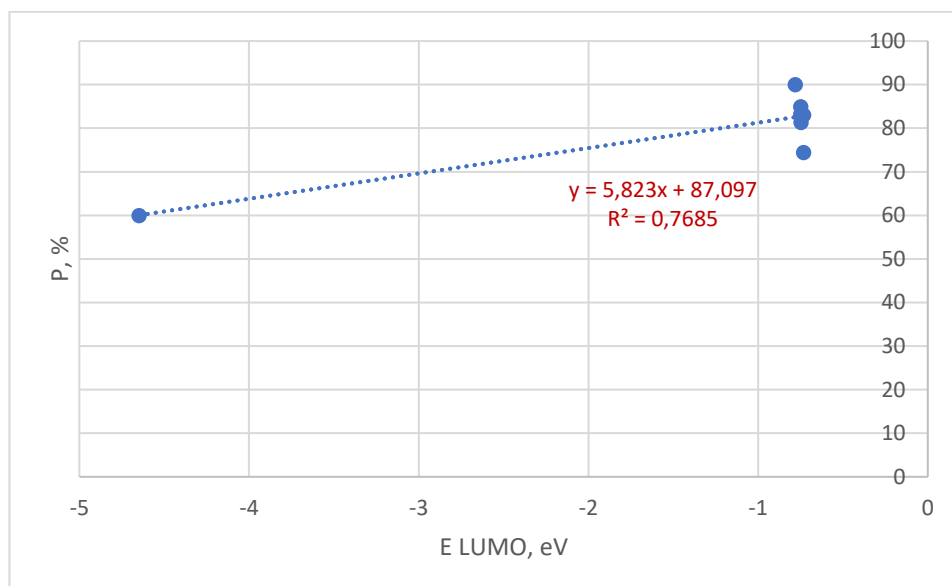


Рис.4.2 Графік залежності ймовірності зв'язування з Histone deacetylase 4 від енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі.

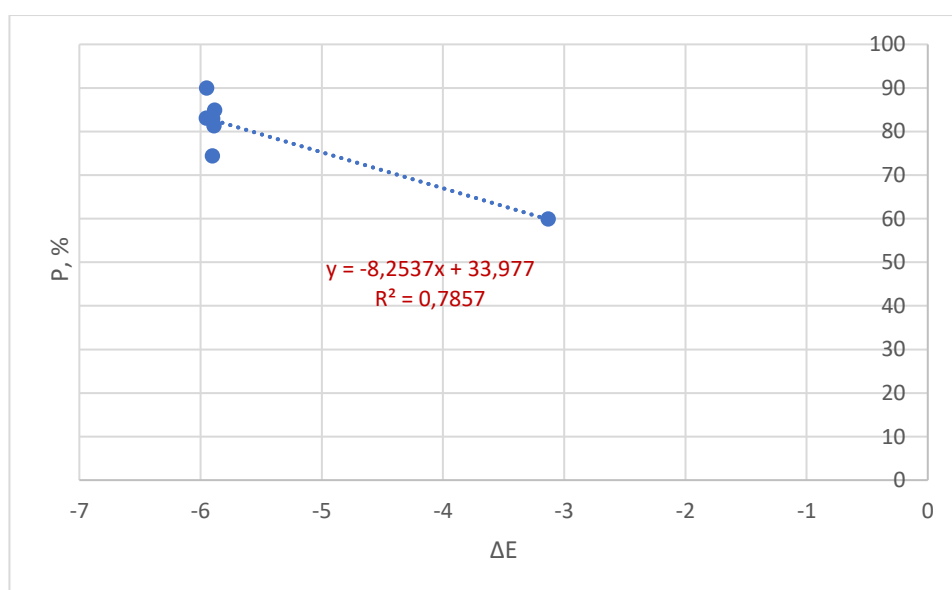


Рис.4.3. Графік залежності ймовірності зв'язування з Histone deacetylase 4 від різниці енергій вищої зайнятої молекулярної орбіталі та енергій нижньої вакантної молекулярної орбіталі

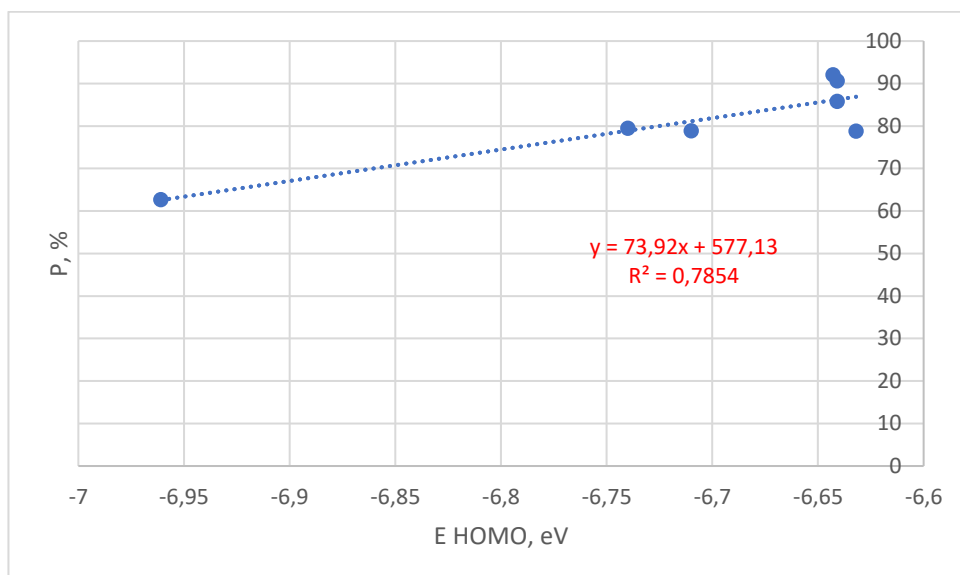


Рис.4.4 Графік залежності ймовірності зв'язування з Cyclin-dependent kinase 2/cyclin A від енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі.

Враховуючи вище зазначене нами було звужено обсяг досліджуваних сполук та проведено більш широкий аналіз для сполук **3 а-є**.

Для оцінки лікоподібності досліджуваних сполук проводять аналіз відповідності їхньої структури критеріям, що входять до так званого «правила п'яти» або правила Ліпінського. Це правило встановлює допустимі значення таких параметрів: молекулярної маси (MW); коефіцієнту розподілу у системі 1-октанол/вода (LogP); кількості нетермінальних зв'язків, що обертаються (nrotb); кількості донорів водневого зв'язку (nON) та кількості акцепторів водневого зв'язку (nOHNH). Відповідність цим критеріям дозволяє попередньо оцінити потенціал сполуки як лікарського засобу з погляду її абсорбції та проникності в організмі.

Аналіз структур 6-ариламіно-3-трифлуорометил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину **3 а-є** (табл. 3.) за допомогою сервісу Molinspiration Cheminformatics показав відповідність структур **3 а, б, д, е** всім критеріям правила Ліпінського.

Таблиця 3

Відповідність 6-ариламіно-трифлуорометил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів **3 а-є** вимогам правила Ліпінського

Показник	Згідно правилу	Значення показника для відповідної сполук						
		3а	3б	3в	3г	3д	3е	3є
LogP	< 5	2,62	3,07	2,68	3,05	2,78	3,30	2,58
MW	< 500	299,3	313,3	329,3	343,3	317,3	333,7	344,3
nON	< 5	5	5	6	6	5	5	8
nOHNNH	< 10	1	1	1	1	1	1	1
nrotb	< 10	3	3	4	5	3	3	4

Для сполук **3 в, г, є** невідповідність критерію лікоподібності лише за кількістю донорів водневого зв'язку (nON), тож всі сполуки цієї групи є перспективними для подальшого дослідження.

Значення показника ліпофільності (LogP) всіх молекул в межах від 1 до 5 вказує на гарну здатність до проникнення крізь клітинні мембрани. Це також підтверджується значенням топологічної площі полярної поверхні (табл. 4.), значення якої становить менше 140 Å² для всіх сполук, що є одним з визначальних факторів пероральної біодоступності речовин [77].

Значне негативне значення Druglikeness (табл. 4.) для всіх сполук вказує на відсутність подібності до існуючих лікарських субстанцій. Значення комплексного показника DrugScore вказує, що проаналізовані речовини можуть бути потенційними лікарськими препаратами.

Таблиця 4

Показники 6-ариламіно-трифлуорометил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів

Показник	Значення показника для відповідної сполуки 3						
	3а	3б	3в	3г	3д	3е	3є
Druglikeness	-12,10	-12,14	-12,05	-11,53	-9,92	-10,5	-22,0
DrugScore	0,37	0,35	0,36	0,31	0,29	0,35	0,33
TPSA	55,11	55,11	64,34	64,34	55,11	55,11	100,93

За даними онлайн-прогнозу Pro-Tox всі речовини мають низький ризик прояву гепато- та нейротоксичності та відносяться до 4 класу небезпеки, що відповідає вимогам для потенційних фармакологічних препаратів.

На останньому етапі нами було здійснено аналіз фармакокінетичних параметрів молекул 6-ариламіно-3-трифлуорометил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину **3 а-є** (табл. 5.), зокрема таких як здатність до гастроентеральної адсорбції (GI absorption), можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом (P-gp substrate), здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр (BBB permeant) та інгібувати ізоформи цитохрому P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4).

Таблиця 5

Фармако-кінетичні параметри 6-ариламіно-трифлуорометил-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів **3 а-є**

Показник	Фармако-кінетичного параметри для сполуки						
	3а	3б	3в	3г	3д	3е	3є
GI absorption	High	High	High	High	High	High	High
BBB permeant	-	-	+	-	+	+	-
P-gp substrate	-	-	+	-	-	-	-
CYP1A2 inhibitor	+	+	+	+	+	+	+
CYP2C19 inhibitor	-	-	+	-	-	-	-
CYP3A4 inhibitor	-	-	-	-	-	-	-
CYP2D6 inhibitor	-	-	-	-	-	-	-
CYP2C9 inhibitor	-	-	-	-	-	-	-

Примітка: «High» – висока здатність до гастроентеральної адсорбції; «+» – сполука здатна проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, зв'язуватись з Р-глікопротеїд субстратом або інгібувати певні форми цитохрому P450; «-» – сполука нездатна проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, зв'язуватись з Р-глікопротеїд субстратом або інгібувати певні форми цитохрому P450.

Всі проаналізовані похідні [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину показали високу здатність до адсорбції в шлунково-кишковому тракті. Сполуки **3в, 3е-є**

також мають здатність проникати через гемато-енцифалічний бар'єр. Проникність через гастроентеральний бар'єр можлива лише для сполуки **3в**.

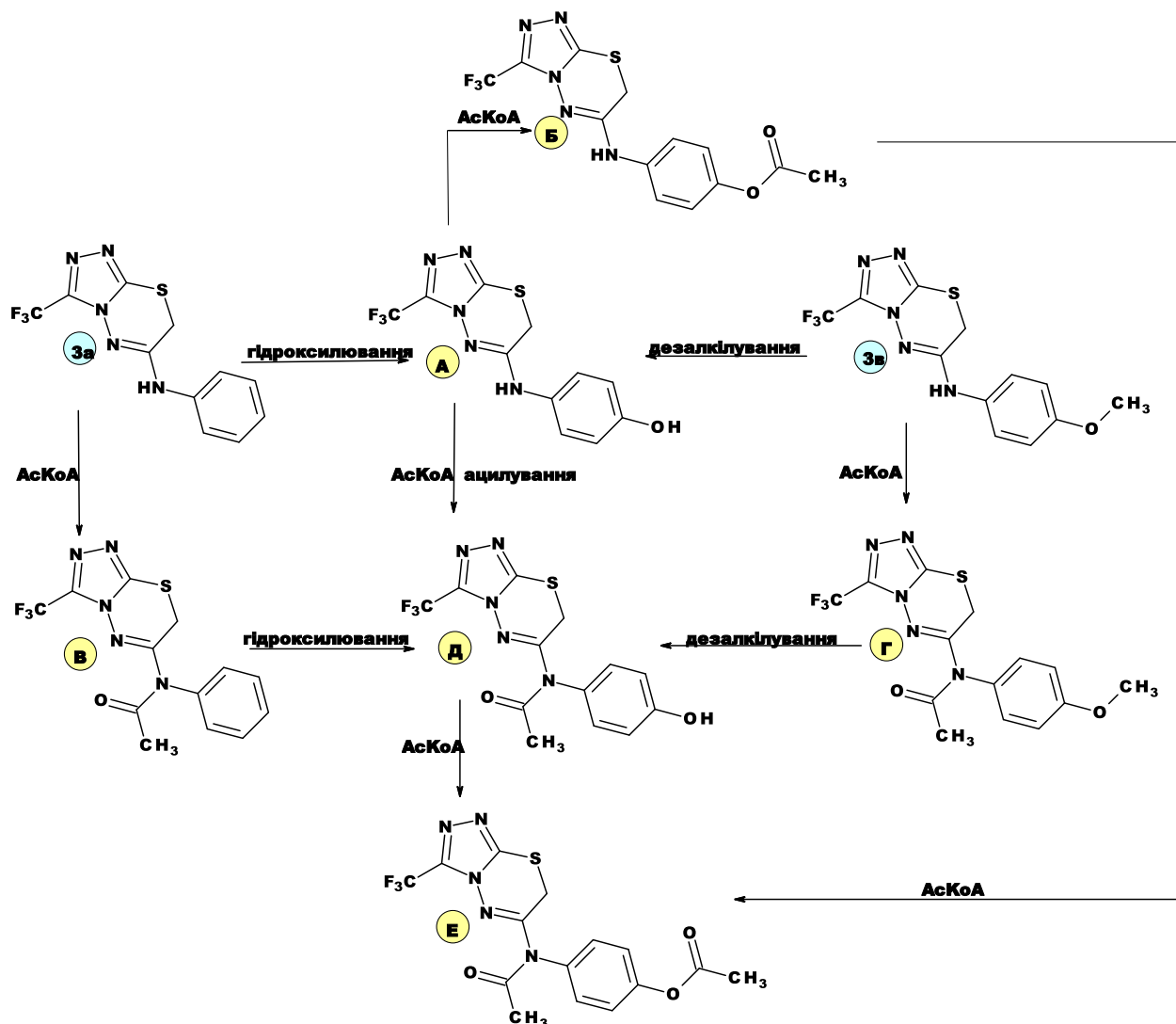


Рис.1. Ймовірні шляхи метаболічних перетворень сполук **3а**, **3в**.

Важливу роль у виведенні з організму лікарських препаратів та продуктів їх метаболізму відіграють ензими цитохрому Р-450 [78]. Для досліджених сполук виявлено високу ймовірність зв'язування з ізоформою цитохрому Р450 СYP1A2, яка бере участь у метаболізмі таких речовин як кофеїн, теофілін, такрін, клозапін [79]. Для сполуки **3в** встановлено можливість зв'язування з ізоформою цитохрому Р450 СYP2C19. Для більш широкого уявлення про перетворення похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину в організмі людини, нами було проаналізовано можливі шляхи метаболізму на прикладі сполук **3а** та **3в** (рис.1).

Ксенобіотики, потрапляючи в живий організм, зазнають впливу комплексу мікросомальних ферментів, які, модифікуючи молекули, зменшують їх ліпофільність та збільшують розчинність, що істотно впливає на швидкість їх виведення з організму [80]. Для обраних структур найбільш вірогідними напрямками модифікації структури є гідроксильовання, деметильовання та ацилювання. Гідроксильовання сполуки **3а** та деметильовання сполуки **3в** (аналогічно буде метаболізуватись і сполука **3г**) призводить до утворення спільного метаболіту **А**, який містить гідроксильну групу в 4 положенні арильного залишку в 6 положенні гетеросистеми. Він далі може зазнавати О- та N-ацилювання за участі АсКоА з утворенням **Б** та **Д** метаболітів відповідно, які у разі подвійного ацилювання утворюють метаболіт **Е**. Не можна також виключати альтернативні шляхи утворення метаболіту **Д** (**3а** → **В** → **Д** та **3в** → **Г** → **Д**).

Розраховані за допомогою сервісу Molinspiration Cheminformatics показники ліпофільності (LogP) для метаболітів А-Е (табл. 6.) мають значно менші значення, ніж у вихідних сполук **3а**, **в**, що підтверджує гіпотезу про їхню здатність краще виводитись з організму.

Таблиця 6

Показники ліпофільності сполук **3а**, **в** та їх ймовірних метаболітів А-Е

Показник	Значення показника LogP для відповідної сполуки							
	3а	3в	А	Б	В	Г	Д	Е
LogP	2,62	2,68	2,14	2,17	2,23	2,28	1,75	1,78

Деметильовання сполуки **3г** призводить до утворення також метаболіту **А**, який також може зазнавати О- та N-ацилювання за участі АсКоА з утворенням раніше описаних метаболітів **Б** та **Д** відповідно, які у разі подвійного ацилювання утворюють метаболіт **Е**. Не можна також виключати альтернативні шляхи утворення метаболіту **Е** (**3г** → **Є** → **Д** → **Е**) (рис.2).

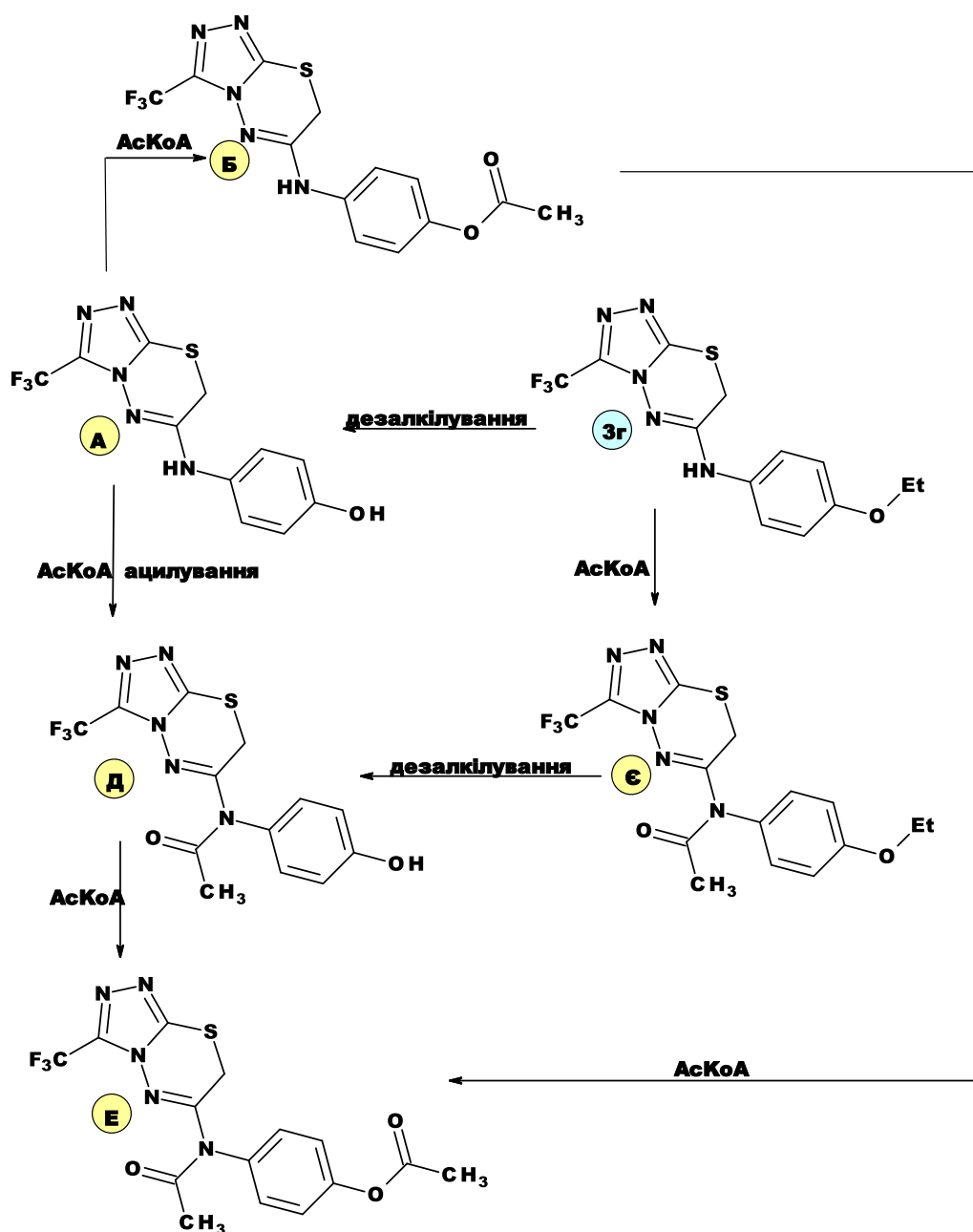


Рис.2. Ймовірні шляхи метаболічних перетворень сполук **3г**

Сполуки **3б**, **д** та **е** можуть піддаватись лише N-ацилування з утворенням метаболітів **Ж**, **з** та **і** відповідно, оскільки 4 положення у арильному залишку вже зайняте замісником (рис.3).

Розраховані показники ліпофільності (LogP) для метаболіту Ж-І (табл. 7.) мають значно менші значення, ніж у вихідних сполук, що підтверджує гіпотезу про їхню здатність краще виводитись з організму.

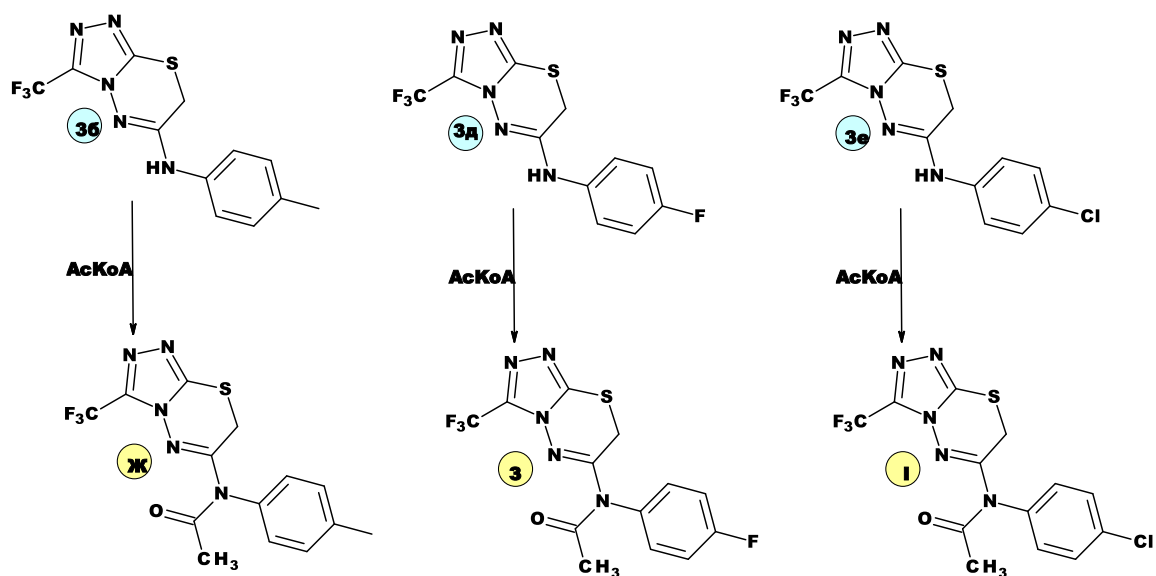


Рис.3. Ймовірні шляхи метаболічних перетворень сполук 3б, д, е

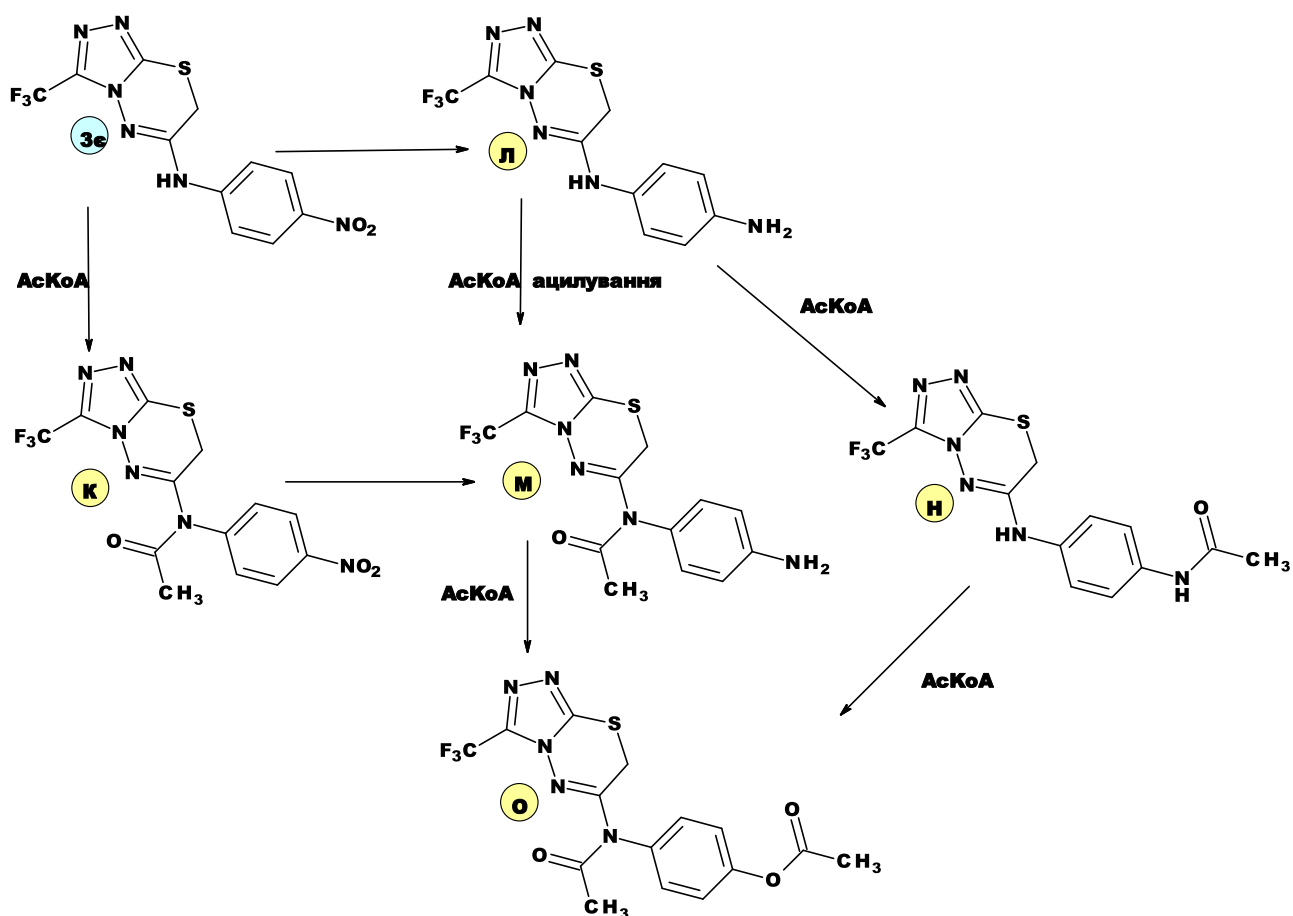


Рис.4. Ймовірні шляхи метаболічних перетворень сполуки 3е

Таблиця 7

Показники ліпофільності сполук Зг, б, д, е та їх ймовірних метаболітів Є-І

Показник	Значення показника LogP для відповідної сполуки							
	Зг	Є	Зб	Ж	Зд	З	Зе	І
LogP	2,62	2,68	3,07	2,67	2,78	2,39	3,30	2,90

Сполуки **Зе** найбільш ймовірно також може зазнавати N-ацилювання з утворенням метаболіту **К**, хоча не можна виключати відновлення нітрогрупи до аміногрупи з подальшим ацилюванням та утворенням метаболітів **Л-О** (рис.4).

Таблиця 8

Показники ліпофільності сполук Зе та її ймовірних метаболітів К-О

Показник	Значення показника LogP для відповідної сполуки					
	Зе	К	Л	М	Н	О
LogP	2,58	1,70	2,14	1,30	1,84	1,45

Розраховані показники ліпофільності (LogP) для метаболітів К-О (табл. 8.) мають значно менші значення, ніж у вихідної сполуки.

Отже, проведене комп'ютерне моделювання взаємодії сполук із білками-мішенями вказує на їхній потенціал як біоактивних лігандів. Кореляційний і регресійний аналіз виявив значущі залежності між енергіями МО та ймовірністю лігандної активності, що дозволяє оцінити можливі механізми дії досліджуваних сполук. Прогнозування метаболітів і шляхів біотрансформації (гідроксилювання, деметилювання, ацилювання) дозволяє оцінити безпеку та ефективності досліджуваних сполук.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено огляд літературних джерел, в якому встановлено, що похідні 7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину мають значний потенціал як біологічно активні речовини. Вони проявляють широкий спектр дії, зокрема протимікробну, протизапальну, протипухлинну активність, а також здатність до взаємодії з ферментними системами
2. Проведено квантово-хімічні розрахунки молекул 6-ариламіно-7Н-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазину, що дозволило визначити важливі молекулярні дескриптори: енергії НОМО/LUMO, електронну густину, ліпофільність тощо.
3. Виконано комп'ютерне моделювання молекулярної взаємодії досліджених сполук з білками-мішенями. Встановлено, що частина з них має високу ймовірність зв'язування з біологічно значущими білковими структурами, що свідчить про їхній потенціал як лігандів.
4. Здійснено кореляційний та регресійний аналіз, який показав наявність статистично значущих залежностей між енергіями вищих зайнятих та нижніх вакантних молекулярних орбіталей та ймовірністю лігандної активності. Це дозволяє зробити припущення щодо механізмів дії речовин на молекулярному рівні.
5. Проведено прогнозування метаболітів для окремих сполук. Було змодельовано можливі шляхи біотрансформації, зокрема реакції гідроксильовання, деметильовання та ацилювання, що є актуальним для оцінки безпеки та ефективності потенційних ліків.
6. Одержані результати можуть бути використані для спрямованого синтезу нових сполук з очікуваними фармакологічними властивостями та є основою для подальших доклінічних досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Aggarwal, R., & Sumran, G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry* 2020, 205, 112652. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112652>
2. Dai, J., Tian, S., Yang, X., & Liu, Z. Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Frontiers in chemistry* 2022, 10, 891484. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484>
3. Ansari, M., Shokrzadeh, M., Karima, S., Rajaei, S., Hashemi, S. M., Mirzaei, H., ... & Emami, S. Design, synthesis and biological evaluation of flexible and rigid analogs of 4H-1, 2, 4-triazoles bearing 3, 4, 5-trimethoxyphenyl moiety as new antiproliferative agents. *Bioorganic chemistry* 2019, 93, 103300. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103300>
4. Чекман І.С. Квантова фармакологія: новий напрям у лікознавстві. Наука та інновації. 2010. Т. 6. № 2. С. 29 –35.
5. Bräse, S. (Ed.). (2015). *Privileged scaffolds in medicinal chemistry: design, synthesis, evaluation*. Royal Society of Chemistry.
6. Ma, W., Chen, P., Huo, X., Ma, Y., Li, Y., Diao, P., Yang, F., Zheng, S., Hu, M., You, W., & Zhao, P. Development of triazolothiadiazine derivatives as highly potent tubulin polymerization inhibitors: Structure-activity relationship, in vitro and in vivo study. *European journal of medicinal chemistry* 2020, 208, 112847. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112847>
7. El-Sayed, H. A., Assy, M. G., & S. Mohamed, A. An efficient synthesis and antimicrobial activity of N-bridged triazolo [3, 4-b] thiadiazine and triazolo [3, 4-b] thiadiazole derivatives under microwave irradiation. *Synthetic Communications* 2020, 50(7), 997-1007.
8. Hozien, Z. A., El-Mahdy, A. F., Ali, L. S., Markeb, A. A., & El-Sherief, H. A. One-pot synthesis of some new s-triazole derivatives and their potential application for water decontamination. *ACS omega* 2021, 6(39), 25574-25584.

9. Abou-Elmagd, W. S., & Hashem, A. I. Synthesis and antitumor activity evaluation of some novel-fused and spiro heterocycles derived from a 2 (3h)-furanone derivative. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2016, 53(1), 202-208.
10. Ramadan, S. K., & Abou-Elmagd, W. S. Synthesis and anti H5N1 activities of some novel fused heterocycles bearing pyrazolyl moiety. *Synthetic Communications* 2018, 48(18), 2409-2419.
11. El-Sayed, H. A., Assy, M. G., & S. Mohamed, A. An efficient synthesis and antimicrobial activity of N-bridged triazolo [3, 4-b] thiadiazine and triazolo [3, 4-b] thiadiazole derivatives under microwave irradiation. *Synthetic Communications* 2020, 50(7), 997-1007.
12. Aouad, M. R., Al-Saedi, A. M. H., Ali, A. A., Rezki, N., & Messali, M. Preparation of novel 3-fluorophenyl triazolothiadiazoles and of triazolothiadiazines. *Organic Preparations and Procedures International* 2016, 48(4), 355-370.
13. Ibrahim, M. A., Al-Harbi, S. A., Allehyani, E. S., Alqurashi, E. A., & Alshareef, F. M. First synthesis of the novel triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazoles and triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazines linked chromeno [2, 3-b] pyridine. *Polycyclic Aromatic Compounds* 2024, 44(1), 361-374.
14. Puthiyapurayil, P., Poojary, B., & Buridipad, S. K. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of a Novel Series of 1, 2, 4-Triazolo-[3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazines Containing an Amide Linkage. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2014, 51(S1), E55-E67.
15. Farghaly, T. A. E. R., Abdallah, M. A., & MMAHMOUD, H. K. Synthesis of novel 1, 2, 4-triazoles and triazolo-thiadiazines as anticancer agents. *Turkish Journal of Chemistry* 2015, 39(5), 955-969.
16. Khranchikhin, A. V., Skryl'nikova, M. A., Esaulkova, I. L., Sinegubova, E. O., Zarubaev, V. V., Gureev, M. A., ... & Ostrovskii, V. A. Novel [1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazine and [1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazepine derivatives: Synthesis, anti-viral in vitro study and target validation activity. *Molecules* 2022, 27(22), 7940.

17. Acar Çevik, U., Kaya Çavuşoğlu, B., Sağlık, B. N., Osmaniye, D., Levent, S., Ilgın, S., ... & Kaplancıklı, Z. A. Synthesis, docking studies and biological activity of new benzimidazole-triazolothiadiazine derivatives as aromatase inhibitor. *Molecules* 2020, 25(7), 1642.

18. Tozkoparan, B., Aytaç, S. P., & Aktay, G. Novel 3,6-disubstituted 7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines: synthesis, characterization, and evaluation of analgesic/anti-inflammatory, antioxidant activities. *Archiv der Pharmazie* 2009, 342(5), 291–298.

<https://doi.org/10.1002/ardp.200800188>

19. Bhat, M. A., Khan, A. A., Khan, S., & Al-Dhfyhan, A. Synthesis of New [1, 2, 4] Triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazines and Study of Their Anti-Candidal and Cytotoxic Activities. *Journal of Chemistry*, 2014(1), 897141.

20. Shah, T. A., Ahmad, Z., Mir, N. A., Muneer, M., Rath, N. P., & Ahmad, M. One step synthesis of highly functionalized thiazolo [3, 2-b][1, 2, 4] triazole, triazolo [1, 5-a] pyrimidine and triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazine. *Rsc Advances* 2015, 5(130), 107931-107937.

21. Khramchikhin, A. V., Skryl'nikova, M. A., Esaulkova, I. L., Sinegubova, E. O., Zarubaev, V. V., Gureev, M. A., ... & Ostrovskii, V. A. Novel [1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazine and [1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazepine derivatives: Synthesis, anti-viral in vitro study and target validation activity. *Molecules* 2022, 27(22), 7940.

22. Ebrahimpour, Z., Shiri, A., Bakavoli, M., Seyedi, S. M., Asghari, T., & Mague, J. Synthesis of New Pyrimido [4, 5-e][1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazine Derivatives via S/N Smiles Rearrangement. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2017, 54(1), 235-241.

23. Qi-Chun, D., Yi-Min, C., Si-Lei, W., Pei-Pao, Y., & Ru-Ya, Y. Exploration of a library of triazolothiadiazines as potent plant growth promoters: design, synthesis, X-ray diffraction analysis and bioactivity studies. *CHINESE JOURNAL OF STRUCTURAL CHEMISTRY* 2021, 40(8), 1098-1106.

24. Yanchenko V. A. et al. New Synthesis of Derivatives of 6-Aryl-3-methyl-6, 7-dihydro-5H-[1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazine-7-carboxylic Acid //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – T. 39. – №. 4.

25. Roman, G. Schiff bases and triazolothiadiazines derived from a thiophene-substituted 4-amino-3-mercapto-1, 2, 4-triazole. Acta Chem. IASI 2019, 27, 137-154.

26. Mohammadlou, M., & Halimehjani, A. Z. Regio-and diastereoselective synthesis of substituted triazolo [3, 4-b] thiadiazin-6-ols and triazolo [3, 4-b] thiadiazines. Synthesis 2024, 56(14), 2284-2294.

27. Arandkar, V., & Vedula, R. R. A facile one-pot expeditious synthesis of triazolothiadiazines and anticancer activity. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements 2018, 194(4-6), 533–539.

<https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1542394>

28. Radwan, R. R., Zaher, N. H., & El-Gazzar, M. G. Novel 1,2,4-triazole derivatives as antitumor agents against hepatocellular carcinoma. Chemico-biological interactions 2017, 274, 68–79.

<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.07.008>

29. Aychiluhim, T. B., & Rao, V. R. Efficient, one-pot synthesis of triazolothiadiazinyl-pyrazolone and pyrazolyl-triazolothiadiazine derivatives via multicomponent reaction. Synthetic Communications 2014, 44(10), 1422-1429.

30. Jilloju, S. C., Jilloju, P. C., Jatavath, M., & Rao, M. A. Characterization and molecular docking studies of substituted 3-(2-benzylidenehydrazinyl)-6-phenyl-7H-[1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazines synthesized via a one-pot, three-component reaction. Journal of Molecular Structure 2021, 1237, 130403.

31. Ismail, M. I., Mohamady, S., Samir, N., & Abouzid, K. A. M. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 7H-[1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine Inhibitors as Antitumor Agents. ACS omega 2020, 5(32), 20170–20186.

<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829>

32. Thirupaiah, B., & Vedula, R. R. Novel One-Pot Multicomponent Synthesis of Substituted 2, 3-Dihydro-2-(6-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-7H-[1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazin-3-yl) phthalazine-1, 4-diones and Substituted 3-[3-(N'-Benzylidene-hydrazino)-7H-[1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazin-6-yl]-4-hydroxy-6-methyl-pyran-2-ones. *Synthetic Communications* 2014, 44(4), 513-519.

33. Kulikov, A. S., Epishina, M. A., Fershtat, L. L., & Makhova, N. N. Effective synthesis of 7 H-1, 2, 4-triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2018, 54, 669-672.

34. Li, Z., Bai, X., Deng, Q., Zhang, G., Zhou, L., Liu, Y., Wang, J., & Wang, Y. Preliminary SAR and biological evaluation of antitubercular triazolothiadiazine derivatives against drug-susceptible and drug-resistant Mtb strains. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2017, 25(1), 213–220.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.027>

35. Deohate, PP Synthesis, structural study and biological activity of bridgehead nitrogen containing triazolo-thiadiazine derivatives. *Chem Sci Trans.* 2013, 2(2), 556-560

<https://doi:10.7598/cst2013.397>

36. Puthiyapurayil, P., Poojary, B., Chikkanna, C., & Buridipad, S. K. Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of a novel series of 6-arylsusbstituted-3-[2-(4-substitutedphenyl)propan-2-yl]-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *European journal of medicinal chemistry* 2012, 57, 407–416.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.059>

37. Purohit, D. H., Dodiya, B. L., Ghetiya, R. M., Vekariya, P. B., & Joshi, H. S. Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-thiadiazines containing 1,2,4-Triazolo nucleus. *Acta chimica Slovenica* 2011, 58(1), 53–59.

38. Hussein, M. A., Shaker, R. M., Ameen, M. A., & Mohammed, M. F. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, and antibacterial activities of some triazole,

triazolothiadiazole, and triazolothiadiazine derivatives. *Archives of pharmacal research* 2011, 34(8), 1239–1250.

<https://doi.org/10.1007/s12272-011-0802-z>

39. Aytaç, P. S., Durmaz, I., Houston, D. R., Çetin-Atalay, R., & Tozkoparan, B. Novel triazolothiadiazines act as potent anticancer agents in liver cancer cells through Akt and ASK-1 proteins. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2016, 24(4), 858–872.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.01.013>

40. Sever, B., Altıntop, M. D., Kuş, G., Özkurt, M., Özdemir, A., & Kaplancıklı, Z. A. Indomethacin based new triazolothiadiazine derivatives: Synthesis, evaluation of their anticancer effects on T98 human glioma cell line related to COX-2 inhibition and docking studies. *European journal of medicinal chemistry* 2016, 113, 179–186.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.036>

41. Ibrar A, Zaib S, Jabeen F, Iqbal J, Saeed A Unraveling the alkaline phosphatase inhibition, anticancer, and antileishmanial potential of coumarin-triazolothiadiazine hybrids: design, synthesis, and molecular docking analysis. *Arch Pharm Chem Life Sci* 2016 349:553–565.

42. Miao, R., Wei, J., Lv, M., Cai, Y., Du, Y., Hui, X., & Wang, Q. Conjugation of substituted ferrocenyl to thiadiazine as apoptosis-inducing agents targeting the Bax/Bcl-2 pathway. *European journal of medicinal chemistry* 2011, 46(10), 5000–5009.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.007>

43. Gomha, S. M., Muhammad, Z. A., Ezz El-Arab, E., Elmetwally, A. M., El-Sayed, A. A., & Matar, I. K. Design, Synthesis, Molecular Docking Study and Anti-Hepatocellular Carcinoma Evaluation of New Bis-Triazolothiadiazines. *Mini reviews in medicinal chemistry* 2020, 20(9), 788–800.

<https://doi.org/10.2174/1389557519666191015130037>

44. Zhang, B., Li, Y. H., Liu, Y., Chen, Y. R., Pan, E. S., You, W. W., & Zhao, P. L. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazolo [3,4-

b][1,3,4] thiadiazines bearing furan and thiophene nucleus. *European journal of medicinal chemistry* 2015, 103, 335–342.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.08.053>

45. Baeri, M., Foroumadi, A., Motamedi, M., Yahya-Meymandi, A., Firoozpour, L., Ostad, S. N., Shafiee, A., Souzangarzadeh, S., & Abdollahi, M. Safety and efficacy of new 3,6-diaryl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine analogs as potential phosphodiesterase-4 inhibitors in NIH-3T3 mouse fibroblastic cells. *Chemical biology & drug design* 2011, 78(3), 438–444.

<https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2011.01167.x>

46. Alafeefy, A. M., Abdel-Aziz, H. A., Vullo, D., Al-Tamimi, A. M., Awaad, A. S., Mohamed, M. A., Capasso, C., & Supuran, C. T. Inhibition of human carbonic anhydrase isozymes I, II, IX and XII with a new series of sulfonamides incorporating aroylhydrazon-, [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazinyl- or 2-(cyanophenylmethylene)-1,3,4-thiadiazol-3(2H)-yl moieties. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* 2015, 30(1), 52–56.

<https://doi.org/10.3109/14756366.2013.877897>

47. SitaRam, Celik, G., Khloya, P., Vullo, D., Supuran, C. T., & Sharma, P. K. Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2014, 22(6), 1873–1882.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.055>

48. Liu, Z., Lang, B., Gao, M., Chang, X., Guan, Q., Xu, Q., Wu, D., Li, Z., Zuo, D., Zhang, W., & Wu, Y. 3-(3-Methoxyphenyl)-6-(3-amino-4-methoxyphenyl)-7H-[1,2,4] triazolo [3,4-b][1,3,4] thiadiazine, a novel tubulin inhibitor, evokes G2/M cell cycle arrest and apoptosis in SGC-7901 and HeLa cells. *Journal of cellular biochemistry* 2020, 121(3), 2184–2196.

<https://doi.org/10.1002/jcb.29442>

49. Демченко А. М., Янченко В. О., Суховєєв В. В., Гриневич О. Й. Гідроброміди 3-арил-6-(4-метоксифеніл)-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину, що мають протипухлинну активність : опис до патенту на

корисну модель. 89528 Україна. № 201313198 ; заявл. 13.11.2013 ; опубл. 25.04.2014, Бюл.№ 8. 7 с.

50. Демченко А. М., Суховєєв В. В., Демченко Д. А., Янченко В. О., Бобкова Л. С. 3-(21,41-дихлорофеноксиметил)-6-(42-метокси- або 42-дифлуорометоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4b][1,3,4]тіадіазини, що мають протипухлинні властивості : опис до патенту на винахід. 119172 Україна. № 201612999 ; заявл. 20.12.2016 ; опубл. 10.05.2019, Бюл. № 9. 7 с.

51. Демченко А. М., Янченко В. О., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. 3-(41-метоксифеніл)-6-(42-флуорофеніл)-5,7-ді-*R*-ацил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини, що мають протипухлинні властивості, зокрема щодо ліній клітин раку кишечника : опис до патенту на винахід. 116426 Україна. № 201701465 ; заявл. 16.02.2017 ; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. 8 с.

52. Демченко А. М., Янченко В. О., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. 1-[6-(41-етилфеніл)-3-метил-5-пропіоніл-5н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин-7-іл]-пропан-1-он, що має протипухлинні властивості : опис до патенту на корисну модель. 129434 Україна. № 2018 05732 ; заявл. 22.05.2018 ; опубл. 25.10.2018, Бюл. № 20. 7 с.

53. Демченко А. М., Янченко В. О., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. Застосування 5,7-дипропіоніл-6-(41-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину як сполуки, що має протипухлинні властивості : опис до патенту на винахід. 120939 Україна. № 201701374 ; заявл. 14.02.2017 ; опубл. 010.03.2020, Бюл. № 5. 8 с.

54. Демченко А. М., Коваль А. Я., Янченко В. О., Бобкова Л. С. Ядловський О. Є. Заміщені 3-(41-метоксифеніл)-6-арил-5,7-діацил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини, що проявляють анальгезуючі властивості : опис до патенту на винахід. 118472 Україна. № 201610824 ; заявл. 28.10.2016 ; опубл. 25.01.2019, Бюл. № 2. 6 с.

55. Демченко А. М., Янченко В. О., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. 3-(41-метоксифеніл)-6-(42-флуорофеніл)-5,7-ді-*R*-ацил-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини, що мають протипухлинні властивості, зокрема щодо ліній

клітин раку кишечника : опис до патенту на корисну модель. 118189 Україна. № 201701466 ; заявл. 16.02.2017 ; опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14. 8 с.

56. Демченко А. М., Янченко В. О., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. 5,7-дипропіоніл-6-(41-циклогексилфеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тіадіазин, що має протипухлинні властивості : опис до патенту на корисну модель. 118179 Україна. № 201701375 ; заявл. 14.02.2017 ; опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14. 8 с.

57. Демченко А. М., Янченко В. О., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. 5,7-дипропіоніл-3-(41-метоксибензил)-6-(42-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин, що має протипухлинну активність : опис до патенту на корисну модель. 117495 Україна. № 201700865 ; заявл. 31.01.2017; опубл. 26.06.2017, Бюл. № 12. 8 с.

58. Демченко А. М., Суховєєв В. В., Демченко Д. А., Янченко В. О., Бобкова Л. С. 3-(21,41-дихлорофеноксиметил)-6-(42-метокси(або 42-дифлуорометокси)феніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4*b*][1,3,4]тіадіазини, що мають протипухлинні властивості : опис до патенту на корисну модель. 117266 Україна. № 201613001 ; заявл. 20.12.2016 ; опубл. 26.06.2017, Бюл. № 12. 7 с.

59. Демченко А. М., Янченко В. О., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. 5,7-діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-г-феніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини, що мають протипухлинну активність : опис до патенту на корисну модель. 116952 Україна. № 201613256 ; заявл. 26.12.2016 ; опубл. 12.06.2017, Бюл. № 11. 8 с.

60. Демченко А. М., Янченко В. О., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. 5,7-діацил-3-етил(циклогексил)-6-(4-хлоро-3-*R*-феніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини, що мають протипухлинну активність : опис до патенту на винахід. 116947 Україна. № 201613255 ; заявл. 26.12.2016 ; опубл. 25.05.2018, Бюл. № 10. 8 с.

61. Демченко А. М., Янченко В. О., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. 5,7-дипропіоніл-3-(41-метоксибензил)-6-(42-метоксифеніл)-5Н-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин, що має протипухлинну активність : опис до патенту на

винахід. 116424 Україна. № 201700864 ; заявл. 31.01.2017 ; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. 8 с.

62. Демченко А. М., Янченко В. О., Суховєєв В. В., Гриневич О. Й.
Гідроброміди 3-арил-6-(4-метоксифеніл)-7Н-[1,2,4]триазоло[3,4-
b][1,3,4]тіадіазину, що мають протипухлинну активність : опис до патенту на
винахід. 109814 Україна. № 201313197 ; заявл. 13.11.2013 ; опубл. 12.10.2015,
Бюл. № 19. 7 с.

63. Демченко А. М., Янченко В. О., Суховєєв В. В., Гриневич О. Й.
Гідроброміди 3-алкіл-6-(4-метоксифеніл)-7h-[1,2,4]триазоло[3,4-
b][1,3,4]тіадіазину, що мають протипухлинну активність : опис до патенту на
корисну модель. 89761 Україна. № 201314827 ; заявл. 18.12.2013 ; опубл.
25.04.2014, Бюл. № 8. 7 с.

64. Демченко А. М., Коваль А. Я., Янченко В. О., Бобкова Л. С.,
Ядловський О. Є. Заміщені 3-(41-метоксифеніл)-6-арил-5,7-діацил-5Н-
[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини, що проявляють анальгезуючі властивості :
опис до патенту на корисну модель. 116436 Україна. № 201610827; заявл.
28.10.2016 ; опубл. 25.05.2017, Бюл. № 10. 7 с.

65. Демченко А. М., Ядловський О. Є., Коваль А. Я., Бобкова Л. С.,
Янченко В. О., Демченко Д. А. 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-
[1,2,4,]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини, що проявляють анальгетичні властивості
: опис до патенту на винахід. 112372 Україна. № 201502269 ; заявл. 13.03.2015 ;
опубл. 25.08.2016, Бюл. № 16. 14 с.

66. Демченко А. М., Ядловський О. Є., Коваль А. Я., Бобкова Л. С.,
Янченко В. О., Демченко Д. А. 5,7-діацил-3-Н(алкіл)-6-арил-5Н-
[1,2,4,]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини, що проявляють анальгетичні
властивості. : опис до патенту на корисну модель. 102848 Україна. № 201504329
; заявл. 05.05.2015 ; опубл. 25.11.2015, Бюл. № 22. 13 с.

67. Jilloju, P. C., Persoons, L., Kurapati, S. K., Schols, D., De Jonghe, S.,
Daelemans, D., & Vedula, R. R. Discovery of (±)-3-(1H-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-

5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazine derivatives with promising in vitro anticoronavirus and antitumoral activity. *Molecular diversity* 2022, 26(3), 1357–1371.
<https://doi.org/10.1007/s11030-021-10258-8>

68. Almajan, G. L., Barbuceanu, S. F., Saramet, I., & Draghici, C. New 6-amino-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-6-ones: synthesis, characterization and antibacterial activity evaluation. *European journal of medicinal chemistry* 2010, 45(7), 3191–3195.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.02.057>

69. Srinivas A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Bis-[4-methoxy-3-(6-aryl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazin-3-yl)phenyl]methanes and Bis-[(triazolo[3,4-b]thiadiazipin-3-yl)phenyl]methanes. *Acta chimica Slovenica* 2016, 63(1), 173–179.
<https://doi.org/10.17344/acsi.2015.2124>

70. Yanchenko, V. A., Demchenko, A. M., & Lozinskii, M. O. 6-Arylamino-3-methyl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines: Novel N-Arylamidine Structures. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2004, 40(4), 516–518.
<https://doi:10.1023/b:cohc.0000033549.55639.56>

71. Демченко А. М., Янченко В. О., Коваль А. Я., Демченко Д. А., Бобкова Л. С. (2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-(3-феніл-7H-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин-6-іл)-амін, що має протипухлинну активність : опис до патенту на винахід. 117404 Україна. № 201611804; заявл. 22.11.2016 ; опубл. 25.07.2018, Бюл. № 14. 7 с.

72. Бондар О., Василенко К., Макей О., Курмакова І. Квантово-хімічна характеристика нових біологічно активних похідних [1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину. ВНТ: Biota. Human. Technology. 2022. №1(1). С. 98–106.

73. Бондар О., Тарасенко І., Курмакова І., Макей О. Квантово-хімічні дескриптори та біологічна активність 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів. *Biota. Human. Technology*. 2025. №1. С. 177–187.
<https://doi.org/10.58407/bht.1.25.11>

74. Velec, H. F., Gohlke, H., & Klebe, G. DrugScore(CSD)-knowledge-based scoring function derived from small molecule crystal data with superior recognition rate of near-native ligand poses and better affinity prediction. *Journal of Medicinal Chemistry* 2005, 48(20), 6296-6303.

<https://doi.org/10.1021/jm050436v>

75. Gallo, K., Goede, A., Preissner, R., & Gohlke, B.O. SuperPred 3.0: Drug classification and targetprediction-a machine learning approach. *Nucleic Acids Research* 2022, 50(W1), W726–W731.

<https://doi.org/10.1093/nar/gkac297>

76. Aihara, J Reduced HOMO-LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *The Journal of Physical Chemistry A* 1999, 103, 7487-7495.

77. Muegge, I. Selection criteria for drug-like compounds. *Medicinal Research Reviews* 2003, 23(3),302-321.

<https://doi.org/10.1002/med.10041>

78. Raunio, H., Juvonen, R. O., Poso, A., Lahtela-Kakkonen, M., &Rahnasto-Rilla, M. Common and distinct interactions of chemical inhibitors with cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6 and CYP2B6 enzymes. *Drug Metabolism Letters* 2026, 10, 56–64.

<https://doi.org/10.2174/1872312810666151204002456>

79. Янченко В.О., Смольський О.С., Ясна Н.С. Біологічно активні речовини: навч. посіб. Чернігів: НУЧК 2023. 348 с.

ДОДАТКИ

Додаток А





Дата звіту 6/6/2025
Дата редагування ---



Звіт не був оцінений

Звіт подібності

метадані

Назва організації

National University "Chernihiv Collegium"

Заголовок

Квантово-хімічні та фармакологічні характеристики похідних 7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин-6-аміну

Автор

Науковий керівник / Експерт

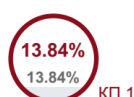
Ольга Михайлівна Сидоренко В. О. Янченко

підрозділ

National University "Chernihiv Collegium"

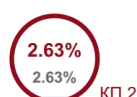
Обсяг знайдених подібностей

Коефіцієнт подібності визначає, який відсоток тексту по відношенню до загального обсягу тексту було знайдено в різних джерелах. Зверніть увагу, що високі значення коефіцієнта не автоматично означають плагіат. Звіт має аналізувати компетентна / уповноважена особа.



25

Довжина фрази для коефіцієнта подібності 2



10486

Кількість слів



73184

Кількість символів